

TÜBERKÜLOZDA KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ

Doç. Dr. Şeref Özkara
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara.
E-posta: ozkara@ato.org.tr

Tüberkülozda **koruyucu ilaç tedavisi** için **kemoprofilaksi** terimi de kullanılmaktadır. TB enfeksiyonu gelişimini önlemek için kullanıldığında primer kemoprofilaksi, enfekte olmuş kişide hastalık gelişimini önlemek için kullanıldığında ise sekonder kemoprofilaksi olarak adlandırılmaktadır. Son yıllarda, **latent tüberküloz enfeksiyon tedavisi** terimi kullanılmaktadır.

NEDEN KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ?

Koruyucu ilaç tedavisinin amacı, TB enfeksiyonu ya da TB hastalığı gelişimini önlemektir. Tüberkül basili ile karşılaşan kişilerde (örneğin basil çıkaran annenin yeni doğmuş bebeği) enfeksiyon gelişimini ya da enfekte olmuş kişilerde hastalık gelişimini önlemek için uygulanır.

Koruyucu ilaç tedavisi, verilen kişide hastalık gelişimini önlediği için o kişide sağladığı yarar açıktır. Hastalık gelişimini önlemek aynı zamanda yeni bir basil kaynağının ortaya çıkışını önleyerek topluma yönelik bir etkisi de olur, yani, tüberkülozun epidemiyolojisinde olumlu bir rolü vardır [ayrıntılı bir tartışma için bakınız (1)].

ABD’de tüberküloz kontrolünde koruyucu ilaç tedavisi önemli bir unsur olarak kullanılmış, BCG aşısı kullanılmamıştır. Koruyucu İNH tedavisi ile ilgili, çocuklar, TB hastalarının ev içi temaslıları, Alaska’da yaşayanlar, akciğer filminde “inaktif” lezyonu olanlar gibi çok farklı gruplarda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü yapılmıştır. Bu denemelerde 100.000’den fazla kişi çalışılmıştır. İNH’nin koruyucu etkisi, genellikle beş yıl süreyle, Alaska topluluklarında ise 19 yıl süreyle izlenmiştir (2).

Koruyucu tedavinin 19 yıla kadar etkili olabildiği gösterilmiştir (3). Koruyucu tedavinin bitiminde tüberkülin cilt testinin değişime uğraması beklenmez.

Üç unsur, koruyucu tedavinin etkinliğini belirlemektedir (4):

- Koruyucu tedavi verilen kişide tüberküloz riskinin düzeyi: risk yüksek ise, bir hastanın ortaya çıkışını önlemek için daha az kişiye koruyucu tedavi vermek yeterli olacaktır. Örneğin Türkiye’de temaslılarda (bütün yaşlar için) tüberküloz riski %2,2’dir (5). Bu risk, bazı gruplarda daha da yüksektir: örneğin, yayma pozitifliği olan hastaların temaslıları, 0-5 yaşında olan temaslılar. Önceden tedavi almış ve iyileşmiş TB hastalarına daha sonraki bir tarihte verilen koruyucu tedavinin ek bir koruyuculuk sağlamadığı görülmüştür.
- Verilen tedavinin etki derecesi: Koruyucu İNH tedavisinin etkisi yapılan çalışmalarda genel olarak %60’lardan %90’lara kadar çıkabilmektedir (1).
- Tedavinin süresi ve tedaviye uyum. Örneğin IUAT tarafından Avrupa’da şüpheli fibrotik lezyonu olan hastalarda yapılan kemoprofilaksi çalışmasında, beş yıllık takipte, plasebo alanlara göre, İNH’nin tüberküloz

hastalığından koruyucu etkisi, 3 ay kullananlarda %31, 6 ay kullananlarda %69 ve 12 kullananlarda %93 bulunmuştur (Tablo I) (6).

Tablo I. IUAT tarafından 1969-1977 arasında yapılan fibrotik lezyonlu kişilerdeki İNH koruyucu tedavisinin etkinliği (6)

Grup	n	5 yılda TB insidansı (% azalma)			
		Plasebo	12 hafta	24 hafta	52 hafta
Bütün katılanlar	27.830	14,3	11,3 (21)	5,0 (65)	3,6 (75)
Uyumlular	21.635	15	9,4 (31)	4,7 (69)	1,1 (93)
<2 cm ² fibrotik lezyonlar	18.663	11,6	9,2 (20)	4,0 (66)	4,2 (64)
>2 cm ² fibrotik lezyonlar	8.428	21,3	16,2 (24)	7,0 (67)	2,4 (89)

Tablo I için notlar:

- Bütün katılanlarda plasebo grubu ile 24 ve 52 hafta grupları karşılaştırılınca p<0,05.
- Uyumlular, ilaç dozlarının %80'ini içmiş olanlardır. Bu grupta bütün rejimler arasında yapılan karşılaştırmalarda p<0,05.
- <2cm² fibrotik lezyonu olan grupta 52 hafta tedavi verilenler, ilaçlarının %47'sini kullanırken, diğer gruplar %80 ya da daha fazlasını kullanmışlardır.

KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ KARARI VERMEK:

Tüberküloz basili ile enfekte olmuş bütün kişilere koruyucu tedavi vermek pratik olarak mümkün değildir. Bu nedenle hastalık gelişimi açısından yüksek risk taşıyan kişilere koruyucu tedavi verilmektedir. Aktif TB riskini artıran bazı klinik durumlar Tablo II'de görülmektedir.

Koruyucu ilaç tedavisine başlamadan, o kişide TB hastalığı olmadığı gösterilmelidir. Bunun için, hastanın tıbbi öyküsü alınır, fizik muayene ile değerlendirilir ve akciğer filmi çekilir. TB hastalığı düşündüren bulgu saptanırsa, en az 3 kez bakteriyolojik inceleme yapılır. TB hastalığı varsa ve saptanmazsa, koruyucu tedavi ilaç direnci gelişimine neden olabilir. Koruyucu tedaviye başlamadan önce, o kişinin ev içi temaslarının TB açısından taranması gerekir; öyküsünde ev dışında yakın teması olan kişiler varsa onların da taranması uygundur.

Tablo II. Aktif tüberküloz riskini artıran klinik durumlardan bazıları (7)

KLİNİK DURUM	BAĞIL RİSK*
Silikozis	30
Diyabetes mellitus	2,0-4,1
Kronik böbrek yetmezliği/hemodiyaliz	10,0-25,3
Gastrektomi	2-5
“Jejuno-ileal bypass”	27-63
Böbrek transplantasyonu	37
Kalp transplantasyonu	20-74
Baş ya da boyun kanseri	16

*Kontrol topluluğa göre bağıl olarak hesaplanmaktadır.

BUGÜN ÜLKEMİZDE HANGİ ENDİKASYONLARDA KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ VERMELİYİZ?

Uzun yıllardır ülkemizde uygulanan koruyucu tedavi endikasyonları, Verem Savaşı Daire Başkanlığı'nın 1998'de yayımladığı kitabında belirtilmiştir (8). Verem

savaşı dispanserlerinin giderek daha başarılı olduğu günümüzde, koruyucu tedavi endikasyonlarının genişletilmesine ihtiyaç vardır.

Türkiye’de bir kişiye koruyucu tedavi kararı verilirken: (a) TB hastasının temaslı olup olmaması; (b) Tüberkülin cilt testinin (TCT) değeri; (c) Kaç yaşında olduğu; (d) Bağışıklığın baskılanmış olması ve (e) TB sekeli olması dikkate alınmaktadır.

Tablo III. Türkiye’de koruyucu ilaç tedavisi verme endikasyonları

TÜBERKÜLOZ HASTASI İLE TEMASI OLMAYANLAR

15 yaşından küçük TCT pozitif çocuklar	Yeni enfeksiyonda TB hastalığı gelişme riski yüksektir ve çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur. Çocuklarda TB hastalığı, hayatı tehdit eden milier ve menenjit formlarda ortaya çıkabilir.
TCT konversiyonu	Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TCT’nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi, TCT konversiyonu olarak adlandırılır.
Akciğer filminde TB sekeli lezyonu olanlar	Eski TB ile uyumlu sekel lezyonu olan 35 yaş altındakiler (6)*.
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış TCT pozitif kişiler**	Bu grup hastada TCT pozitifliği kriteri 5 mm ve üzeri değerlerdir.

TÜBERKÜLOZ HASTASI İLE TEMASI OLANLAR

35 yaşından daha genç olanlar	Koruyucu tedavi 6 ay süreyle verilir. 6 yaşından küçük çocuklara koruyucu tedavinin sonunda TCT yapılır. Negatif bulunursa, BCG aşısı yapılır; pozitif bulunursa birşey yapılmaz. (Önceki kılavuzlarda 15 yaş altındaki temaslı çocuklara koruyucu tedavi öneriliyordu. İstanbul’da yapılan bir çalışma ile 16-35 yaş grubundaki temaslılarda TB hastalığı gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (9).***
TCT konversiyonu	Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TCT’nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi, TCT konversiyonu olarak adlandırılır.
Akciğer filminde TB sekeli lezyonu olanlar	Eski TB ile uyumlu sekel lezyonu olan 35 yaş altındakiler (6)*.
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış kişiler**	TB hastasının temaslılarında TCT sonucuna bakmaksızın koruyucu ilaç tedavisi verilebilir.

Tablo III için notlar:

****Sekel lezyon kararı** önemlidir; bu karar için hastanın, önceden TB tedavisi almamış olması, akciğer filminde üst zonlarda sekel parankim lezyonu olması yanında bir hastanede **TB kültürü de menfi bulunarak** aktif TB hastalığı olmadığının gösterilmesi gereklidir.

****Bağışıklığı baskılanmış kişiler:** kızamık veya boğmaca geçirenler, HIV, AIDS, diyabet, lenfoma ve lösemi gibi hematolojik bozukluklar, kronik peptik ülser, kronik malabsorbsiyon sendromları, orofarinks ve üst gastrointestinal sistem karsinomları, gastrektomi, barsak rezeksiyonu, kronik alkolizm, silikozis, pnömokonyoz, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid ve diğer bağışıklığı baskılanmış tedavi gerektiren durumlar) [2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir (7)].

*****İstanbul'da retrospektif yapılan çalışmada** 1997-2000 yıllarını kapsayan, 6 verem savaşı dispanserinde 1570 yayma pozitif TB hastasının 15 yaş üzeri 4114 temaslısından en az bir kez kontrole gelenlerinin sayısı 3310 bulunmuştur. 15 yaş üstündeki temaslılarda saptanan 222 aktif tüberkülozlu olgu %2,5 bir insidans oluşturmaktadır. Yaş gruplarına bölündüğünde 15-35 yaş grubunda %3,6, 35 yaş ve üzerinde ise %1,2 insidans saptanmıştır. Bu hastalardan 159'unun 30 günden sonra saptandığı dikkate alınır, koruyucu tedavi endikasyonlarının 15-35 yaş arası temaslıları da kapsamı gerektiği anlaşılmaktadır (9).

KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ DOZU VE SÜRESİ

Koruyucu tedavinin süresi belirlenirken, bir TB hastasının temasına koruyucu tedavi veriliyorsa, sürenin hastaya verilen tedavi süresi ile aynı olması uygun olacaktır.

Kemoproflaksi için izoniyazid, erişkinlerde günde 5 mg/kg (maksimum 300 mg), çocuklarda 10 mg/kg/gün hesabıyla 300 mg'ı geçmeyecek şekilde 6 ay süreyle verilir.

HIV pozitifler ile eski TB sekeli olanlara 9 ay önerilmektedir (7).

Kaynak olgu izoniyazide dirençli ise rifampisin 10 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün dozunda 4 ay süreyle kullanılır. RİF ya da RİF+İNH ile koruyucu tedavi verilirse süre 4 aydır.

Son yıllarda ABD'de yapılan çalışmalarda RİF+PZA ile 2 aylık koruyucu tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi, uzun süreli koruyucu tedavi yapılamayacaklara önerilmektedir. Fakat bu tedaviye bağlı ciddi karaciğer toksisitesi ve ölümler yayımlanmıştır (10).

İNH ve RİF dirençli olgularda PZA ve EMB; bağışıklığı yerinde olanlarda 6 ay, baskılanmış olanlarda 12 ay süreyle kullanılması önerilir (7).

TB hastalık riski yüksek gebelerde, doğum beklenmeden koruyucu ilaç tedavisine başlanabilir.

KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ İZLEMİ

Koruyucu tedavide kullanılan ilaçlar sürekli ve ücretsiz sağlanmalıdır.

İlaçları düzenli kullanması ve süreyi tamamlaması için hastayı eğitmek ve desteklemek gerekir. Tedaviye uyumsuz olması muhtemel kişilere, mümkünse koruyucu ilaç verilen kişilerin hepsine doğrudan gözetimli tedavi (DGT) yoluyla ilaç içirmek en uygun yöntemdir. Koruyucu tedavinin aralıksız sürdürülmesi esastır. Eğer kısa süreli aralar verilmişse, bu aralar, koruyucu tedavinin sonuna eklenir. Yapılmış araştırmalara dayanarak 12 ayda toplam 6 ay koruyucu tedavinin yeterli olduğu düşünülmektedir (1).

DM, üremi, alkolizm, malnütrisyon, gebe, epileptik nöbette İNH ile birlikte pridoksin (vitamin B₆) kullanımı endikasyonu vardır; günde 10 mg verilir (11).

Koruyucu ilaç tedavisini reddederse, 3-6-12-24 aylarda akciğer filmi çekilir; film ya da semptomlarında TB şüphesi doğarsa balgamı incelenir.

İNH alerjisi ya da İNH ile oluşmuş karaciğer hastalığı öyküsü varsa İNH kontrendikedir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda ve düzenli alkol kullananlarda İNH kullanmamak daha uygun olur. Yan etki açısından yüksek risk taşıyıp taşımadığı değerlendirilir ve hasta yan etkiler açısından eğitilir.

İNH'A BAĞLI HEPATİT

İNH kullanımı sırasında normalde de geçici transaminaz yükseklikleri olabilir. İNH, aşağıdaki durumlarda kesilmelidir.

- Hepatit semptomları ile birlikte karaciğer fonksiyonunu gösteren testlerde anlamlı yükseklik olması,
- Transaminaz (SGOT/AST, SGPT/ALT) değerlerinin normal üst sınırın üç katına ya da başlangıç değerinin beş katına çıkması,
- Başka belirgin bir neden olmaksızın bilirubin değerlerinin normalin üzerine çıkması.

İNH kesildikten sonra, eğer verilmesi gereken dozun %80'i verilmişse, yeterli kabul edilebilir; eğer daha az ilaç kullanılmışsa, RİF ile devam edilebilir.

RİF+PZA'YA BAĞLI HEPATİT

RİF+PZA'nın yol açtığı ciddi karaciğer toksisitesi ve ölümler nedeniyle dikkatli kullanılması ve kullanılırken hastaların izlenmesi konusunda ATS ve CDC yeni öneriler yayımlamışlardır (10), buna göre: karaciğer hastalığı ve İNH'a bağlı hepatitte önerilmez; alkoliklerde ve diğer karaciğere zararlı ilaç kullananlarda dikkatli olunmalıdır; hastalar, muhtemel hepatotoksosite nedeniyle uyarılmalıdır; takipler 2 haftada bir yapılmalı ve tedaviye uyum, ilaca tahammül ve yan etkiler izlenmelidir. Hastalarda karın ağrısı, bulantı, sarılık ve diğer hepatit semptomları olunca hemen başvurmaları istenmelidir.

SONUÇ

Ülkemizde verem savaşının başarısı için TB hastalarının tanı ve tedavisini geliştirmek birinci öncelikli görevdir. Tanı için, TB hastalarına bakteriyolojik tanı koymak, TB hastalığından şüphelenmeyi sağlayıcı eğitimi artırmak gereklidir. Tedavide ise, doğru tedavi rejimlerinin uygulanmasında önemli gelişmeler sağlanmıştır; tedaviye hastaların uyumu açısından doğrudan gözetimli tedavi (DGT) ve diğer önlemlere ihtiyaç vardır. Hastaların kayıt ve bildirimlerinde eksikliklerimiz vardır. Türkiye'de bu sayılan konuların hepsinde olumlu gelişmeler izlenmektedir.

Bütün bu görevleri yaparken, koruyucu önlemleri uygulayacak altyapı, personel ve olanaklarımız vardır. Bu nedenle, koruyucu ilaç tedavisini, TB kontrolü çabalarımızın bir parçası olarak geliştirerek uygulamamız gereklidir. Birçok verem savaşı dispanserinde ve hastanelerde uygulanmakta olan koruyucu ilaç tedavisi, daha yaygın uygulanmalı ve hasta uyumunu artırıcı çabalar yürütülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Iseman MD. Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu. Çeviren: Ş. Özkara. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002; s.355-397.
2. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. Adv Tuberc Res. 1970; 17:28-106.
3. Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel studies. Am Rev Respir Dis 1979; 119:827-830.
4. Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. IUATLD, Paris, 2002, s. 144.
5. Özkara Ş, Kılıçaslan Z, Öztürk F, et al. Bölge verileriyle Türkiye'de tüberküloz. Toraks Dergisi 2002; 3:178-187.

6. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull WHO 1982; 60:555-564.
7. American Thoracic Society, CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Resp Crit Care Med 2000;161:S221–S247.
8. Verem Savaşı Daire Başkanlığı: Tüberküloz Hastalarının Tanı-Tedavi ve İzlenmesi, Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü ve Verem Savaşı Daire Başkanlığı Yayını. Ankara, 1998.
9. Küçük G, Kümbetli Ş, Sarımurat N, et al. Yayma (+) akciğer tüberkülozlu olguların 15 yaş üzeri temashılarında takip sonuçları. Toraks Dergisi 2002; 3(ek1):1 (özet).
10. State and territorial health depts. Div of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, CDC. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC Recommendations — United States, 2001. MMWR 2001; 50: No 34.
11. Snider DE Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. Tubercle 1980; 61:191-196.