

D. TEDAVİ

D1. TB TEDAVİSİNE BAŞLAMAK

TB TEDAVİSİNİN İLKELERİ

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

Tüberküloz tedavisinde en önemli faktör ilaçlardır. Dinlenme, beslenme ve iklim gibi faktörlerin etkileri önemsizdir (57). Kür sağlayacak bir ilaç kombinasyonu ile tedavi rejimi oluşturulmalıdır. Tedavinin başlangıcında basil sayısı en yüksek düzeyde olduğundan dirençli mutant suşların ortaya çıkma olasılığı en yüksektir. **Ülkemizde olduğu gibi İzoniyazid direncinin %4'ten yüksek olduğu yerlerde başlangıç döneminde dört ilaç kullanılmalıdır. İdame döneminde en az iki ilaç kullanılmalıdır.** Bu tedavide ilaçların düzenli olarak ve yeterli süre kullanılması çok büyük önem taşımaktadır; aksi halde, ilaç direnci ve tedavi başarısızlığı ortaya çıkmaktadır.

Tüberküloz ilaçları, basilleri hızla öldürür (erken bakterisidal aktivite), ilaç direnci gelişimini önler (direnç gelişimini önleyici aktivite) ve hastanın vücudundaki basilleri sterilize eder (sterilize edici aktivite). Bu etkiler için, özellikleri olan bir dizi ilaç birarada kullanılır, yeterli süre kullanılır. Sonuçta hastada kür sağlanır ve nüks etme olasılığı son derece düşüktür.

TÜBERKÜLOZ İLAÇLARI:

Burada sadece birinci grup TB ilaçları hakkında bilgi verilmiştir. İkinci grup TB ilaçlarını içeren bir tablo, İlaça Dirençli TB başlığı altında yer almıştır (bakınız sayfa 51).

İzoniyazid:

| | |
|---------------------|---|
| Etki şekli | Etki yeri bilinmiyor. Çoğalan basillere son derece bakterisidal etkilidir. |
| Farmasötik şekil | Tablet 100 mg ve 300 mg. |
| Doz | Günlük 5 mg/kg, maksimum 300mg; haftada üç kez gözetimli 600 mg; haftada iki kez gözetimli: 900mg. |
| Uygulama şekli | Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilir. |
| Yan etkileri | Hepatit; periferik nöropati, ruhsal durum bozukluğu, sistemik lupus eritematozus (SLE) sendromu, cilt döküntüleri |
| Kontrendikasyonları | Karaciğer fonksiyon bozukluğu, aşırıduyarlılık |
| İlaç etkileşimleri | Şu ilaçların metabolizmasını inhibe ederek onların etkisini artırabilir: Fenitoin, karbamazepin, disülfiram. Fenitoin de izoniyazidin serum düzeyini artırır. |
| Öneri | Şu durumlarda günde 10 mg dozda piridoksin (vitamin B6) önerilir: Kronik alkolizm, diyabet, gebelik, adölesan dönem, ileri yaş, üremi, kanser, malnütrisyon, HIV, epilepsi. |

Rifampisin:

| | |
|---------------------|--|
| Etki şekli | Nükleik asit (RNA) sentezini inhibe eder. Sterilize edici etkisi en kuvvetli ilaçtır. Bakterisidal etkisi de güçlüdür. |
| Farmasötik şekil | Kapsül 150 mg, kapsül 300 mg, süspansiyon 100 mg/5ml |
| Doz | Günlük: 10 mg/kg, maksimum 600 mg (Gözetimli verilen haftada iki ve haftada üç günlük uygulamalarda da aynı doz) |
| Uygulama şekli | Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilir. |
| Yan etkileri | İdrar, gaita, balgam, ter, gözyaşı turuncu olur; gastrointestinal rahatsızlık; hepatit; aşırıduyarlılık reaksiyonları. Trombositopeni, grip sendromu, böbrek hasarı. |
| Kontrendikasyonları | Hemolitik anemi, aşırıduyarlılık, tedaviye bağlı böbrek yetmezliği, trombositopeni |
| İlaç etkileşimleri | Karaciğerden metabolize olan ilaçların atılımını hızlandırabilir. Bunlar: kortikosteroidler, kumarin türevleri, opiyatlar, oral hipoglisemikler, makrolidler, antikonvülsanlar, ketokonazol, flukonazol, siklosporin, proteaz inhibitörleri, digital, antiaritmikler, beta-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri ve benzodiyazepinler. Östrojen metabolizmasını hızlandırarak oral kontraseptiflerin etkisini azaltabilir. Rifampisinin antiretroviral ilaçlarla ciddi etkileşimi vardır. |

Pirazinamid / Morfozinamid

| | |
|---------------------|---|
| Etki şekli | Özellikle asit ortamlarda etkilidir. Etki şekli bilinmemektedir. |
| Farmasötik şekil | Tablet 500 mg. (Morfozinamid: tablet 500 mg) |
| Doz | Günlük 30 mg/kg; haftada üç gözetimli 30-40 mg/kg; haftada iki gözetimli 30-40 mg/kg. (Morfozinamid dozu, pirazinamidin 1,5-2 katıdır.) |
| Uygulama şekli | Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilir. |
| Yan etkileri | Hepatit, hiperürisemi, artralji, döküntü, gastrointestinal rahatsızlık. (Asemptomatik hiperürisemide PZA kesilmez) |
| Kontrendikasyonları | Karaciğer fonksiyon bozukluğu, aşırıduyarlılık |
| İlaç etkileşimleri | Ürikozürük probenesid ve sülfonpirazonun etkisine antagonist etki. |

Streptomisin:

| | |
|---------------------|---|
| Etki şekli | Belirli TB basili topluluklarına karşı etkili bakterisidal bir ilaçtır. Bakterinin 30S ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Aminoglikozid grubundandır. |
| Farmasötik şekil | 0,5 ve 1 gramlık streptomisin sülfat içeren flakonlar. |
| Doz | Günlük 1000 mg; 55 yaş üstünde ya da 50 kg'dan hafif hastalarda 750 mg; haftada üç gözetimli 1000 mg; haftada iki gözetimli: 1000mg. |
| Uygulama şekli | İntramusküler uygulanır. ABD'de bir araştırma protokolü ile intravenöz uygulanabildiği de bilinmektedir (58). |
| Yan etkileri | Vestibüler, işitme ile ilgili bozukluklar, elektrolit ve tuz dengesizliği, nefrotoksisite, ateş ve döküntü, aşırıduyarlılık |
| Kontrendikasyonları | Ototoksisite (vertigo, başdönmesi, ataksi), aşırıduyarlılık, gebelik, miyastenia gravis, böbrek bozukluğu. |
| İlaç etkileşimleri | Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar böbrek yetmezliği riskini artırır. Nefro ve oto toksisiteyi artıran etkileri nedeniyle streptomisinle birlikte şu ilaçlar kullanılmamalıdır: diğer aminoglikozidler, amfoterisin B, sefalosporinler, etakrinik asit, siklosporin, sisplatin, furosemid, vankomisin. |

Etambutol:

| | |
|---------------------|--|
| Etki şekli | Etki şekli bilinmiyor. Çok yüksek konsantrasyonlarda bakterisidaldir. En önemli yararı, özellikle İNH ve/veya SM'e başlangıç direnci varlığında görülmüştür. |
| Farmasötik şekil | Tablet 500 mg. |
| Doz | İlk iki ay günlük 25 mg/kg, sonra 15 mg/kg; haftada üç gözetimli 30 mg/kg; haftada iki gözetimli: 50 mg/kg. |
| Uygulama şekli | Besinlerle etkileşmez. Oral yoldan çok iyi emilir. |
| Yan etkileri | Optik nörit (görme keskinliği ve renkli görme testi gerekir), hiperürisemi, gastrointestinal rahatsızlık |
| Kontrendikasyonları | Optik nörit varlığı, böbrek bozukluğu, görme sorununu bildiremeyecek çocuk ya da bilinç bozukluğu olması, aşırıduyarlılık |
| İlaç etkileşimleri | Bilinmiyor. |

İLAÇ DOZLARI:

Tablo II. Birinci grup TB ilaçlarının dozları.

(Haftada 3 ya da 2 doz ilaç, ancak tümüyle gözetimli ilaç içirilebiliyorsa uygulanmalıdır.)

| | Günlük doz | | | Haftada 3 doz (gözetimli) | | | Haftada 2 doz (gözetimli) | | |
|---|------------|-------|-------------------|--|-------|-------------------|------------------------------|-------|-------------------|
| | Erişkin | Çocuk | Maks ² | Erişkin | Çocuk | Maks ² | Erişkin | Çocuk | Maks ² |
| | mg/kg | Mg/kg | Mg | mg/kg | mg/kg | mg | mg/kg | mg/kg | mg |
| İNH (İzoniyazid) | 5 | 10-15 | 300 | 10 | 20-40 | 600 | 15 | 20-40 | 900 |
| RİF (Rifampisin) | 10 | 10-15 | 600 | 10 | 10-20 | 600 | 10 | 10-20 | 600 |
| PZA (Pirazinamid) | 25 | 20-40 | 2.000 | 30-40 | 50-70 | 3.000 | 40-60 | 50-70 | 4.000 |
| MZA (Morfozinamid)³ | 40 | 30-60 | 3.000 | MZA'nın intermittan kullanımı ile ilgili bilgi bulunamadı. Genel olarak PZA dozunun 1,5-2 katı kullanılır. | | | | | |
| SM (Streptomisin)⁴ | 15 | 20-30 | 1.000 | 15 | 20-30 | 1.000 | 15 | 20-30 | 1.000 |
| EMB (Etambutol) | 15-25 | 15-25 | 1.500 | 30 | 25-30 | | 45 | 50 | |

- Hastalara bir günlük ilaçların tümü bir defada ve tercihen aç karına verilmelidir.** Bir günlük ilaçların bölünerek birkaç defada içilmesinden kaçınılmalıdır. İlaçlara bağlı mide yakınmaları olursa, yemekle birlikte verilebilir. İlaçları tek seferde içirerek hem bütün ilaçların içilmesi sağlanır, hem de unutmaya önlenir. Bu şekilde kullanılmaları, ilaçların etkilerini artırabilir. İlaçları bir defada içmek gerçekten rahatsızlık veriyorsa, bu hastalara günlük dozlar ikiye ya da üçe bölünerek verilebilir.
- Maks: maksimum
- Morfozinamid ile Pirazinamidin dozları birbirlerinden çok farklıdır. Hastaya verilen hangisi ise, dozun ona göre iyi tarif edilmesi gerekir. **Morfozinamid dozu Pirazinamidin 1,5-2 katı olarak hesaplanır.** Ülkemizde morfozinamid preparatları: Morfozid ve Piazolina; pirazinamid preparatları ise Pirazinid ve Piraldina'dır.
- Streptomisin 60 yaşından büyük hastalara günde 500-750 mg verilmelidir.

TEDAVİ REJİMLERİ:

Ülkemizde her tüberküloz hastasında tedavi DGT şeklinde yapılmalıdır. Bu konu, Doğrudan Gözetimli Tedavi başlığı altında sayfa 33'de incelenmiştir.

Tedavi rejimleri iki dönemlidir: başlangıç dönemi ve idame dönemi (59,60).

| | |
|------------------|---|
| Başlangıç dönemi | Hızlı çoğalan basillerin temizlendiği dönemdir. Bu dönemde dört ilaç (nüks ve tedaviyi terkten dönenlerde 5 ilaç) kullanılır. Bakterisidal aktivite ve direnç gelişimini önleyici aktivite söz konusudur. Genellikle 2 ay sürer. Bu dönemde tedavi bırakılırsa, tedavi başarısızlığı olabilir ve ilaç direnci gelişme olasılığı yüksektir. |
| İdame dönemi | Bu dönemde sterilizasyon gerçekleştirilir. Yani, zaman zaman aktivasyon gösteren, aralıklı çoğalan basiller temizlenir. Yeni olgularda genellikle 4 ay sürer. Bu dönemde tedavi terkedilirse, nüks gerçekleşebilir ve genellikle basil ilaçlara duyarlıdır. |

TEDAVİ ŞEMASI

Tablo III. TB olgu tanımlarına göre tedavi şeması (Gebelerde, emziren annelerde ve diğer özel durumlarda tedavi yaklaşımları Sayfa 43'dedir.) [İzoniyazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Morfozinamid (M), Etambutol (E), Streptomisin (S)]

| OLGU TANIMI | BAŞLANGIÇ DÖNEMİ (günlük)* | İDAME DÖNEMİ (günlük) |
|--|---|--------------------------|
| Yeni olgu | 2 ay HRZE ya da HRZS | 4 ay HR |
| Çocuk TB | 2 ay HRZ# | 4 ay HR |
| Menenjit, milier, kemik-eklem TB | 2 ay HRZE ya da HRZS | 7-10 ay HR |
| Tedaviyi terkten dönenler | 2 ay HRZES | 5 ay HRE |
| Nüks olgular | 1 ay HRZE | |
| Tedavi başarısızlığı olmuş olgular** Kronik olgular | Uzmanlaşmış merkezlerde ikinci grup ilaçlarla tedavi edilir.*** | |

ÖNEMLİ UYARI: Tedavisi başarısız olan ya da düzelme göstermeyen hiçbir hastaya ilaç eklemesi yapılmaz! Tedavisi sürdürülürken, uzman bir merkeze danışılır.

* Yeni olgularda başlangıç döneminin sonunda balgam yaymasında ARB pozitif ise, başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay uzatılır (61). Üçüncü ay sonunda da ARB pozitif ise hastanın balgamı direnç testi için laboratuvara gönderilir; ilaçlar kesilmez, ilaçların sayısı azaltılmaz ve aynı ilaçlar gözetimli verilir (DGT). Hasta uzmanlaşmış bir merkeze danışılır. Nüks ve tedaviyi terkten dönen olgular da üçüncü ayın sonunda balgam yaymasında ARB pozitif ise, aynı ilaçlara devam edilerek hasta uzmanlaşmış bir merkeze sevk edilir (62).

** Tedavi başarısızlığı olan olguların tedavi kararını özel merkezler verecektir. Bu konuda ülkemizde DSÖ'nden farklı bir yaklaşım uyguluyoruz. (Ayrıntılar için tedavi başarısızlığı başlığına bakınız sayfa 46).

*** Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul SSK Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İstanbul Heybeliada Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İstanbul), Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İzmir).

Balgam yaymasında basil saptanan ya da kavitesi olan çocuk TB hastalarına da erişkin hastalar gibi, tedavinin başlangıç döneminde dört ilaç verilir. Görme bozukluğunu ifade edemeyecek yaşta çocuklara etambutol verilmemesi uygundur.

TEDAVİ ŞEMASI İÇİN NOTLAR:

1. DSÖ’nün önerdiği **kategorilere göre tedavi** yaklaşımı (48) Türkiye’de aynı şekilde uygulanmamaktadır, farklılıklar vardır:
 - * **Yayma negatif akciğer TB’unda ve akciğer dışı TB’un** daha az ciddi şekillerinde DSÖ, üç ilaçla tedavi önermiştir. Ülkemizde bu hastalar için de dört ilaçla tedavi önerilmiştir. Bu kararın en önemli nedeni ilaç direnci oranlarının yüksek olmasıdır.
 - * **Tedavi başarısızlığı olan olgularda** uzmanlaşmış bir merkezde yeni bir tedavi başlanır. Ülkemizde ikinci grup ilaçlarla tedavi olanağı olduğu için, tedavi başarısızlığı olan olguların değerlendirilmesi ve tedavi kararları bu merkezlere bırakılmalıdır.
2. **İntermittan tedavi**, yalnız doğrudan gözetimli tedavi (DGT) uygulaması yapılıyorsa kullanılmalıdır. DGT, görevlendirilen bir kişinin, hastanın her doz ilacı yuttuğunu bizzat gözleyerek, ilaç içtiğinden emin olması ve hastanın ilaç içtiğini kaydetmesidir.
3. İlaçlardan herhangi birisi kullanılmıyor ise ya da diğer özel bir durum varsa tedavi rejimi ve süresi konusunda bakınız sayfa 43: özel durumlarda TB tedavisi.
4. **İlaç etkileşimleri** önemli olabilir: Rifampisin karaciğer enzimlerini indükleyerek bazı ilaçların (örneğin doğum kontrol hapları, anti-epileptik ilaçlar, kortikosteroidler, oral anti-diyabetikler, oral antikoagülan ilaçlar, vd) kandaki düzeylerini düşürür. Bu ilaçların dozlarının ayarlanması gereklidir. Doğum kontrolü için diğer alternatif yöntemler kullanılmalıdır. HIV pozitif hastalarda rifampisin ile antiretroviral ilaçlar arasında ciddi bir etkileşim söz konusudur. HIV pozitif hastada TB tedavisi öncesinde mutlaka uzmanına danışmak gereklidir.
5. **Bir günde alınacak ilaçların tamamı (bir engel yok ise) bir defada içilmelidir.** Böylece hem bütün ilaçların içilmesi sağlanır, hem de unutma önlenir. Bu şekilde kullanılmaları, ilaçların etkilerini azaltmaz, tersine artırabilir. İlaçların günlük dozlarını bölmekten kaçınılmalıdır.

FİKS DOZ PREPARAT: (63)

Dünyada “fiks doz preparat” şeklinde hazırlanmış olan tüberküloz ilaçları bugün yaygın olarak kullanılmaktadır. HR ya da HRZ ya da HRE ilaçlarını tek bir tablet içinde sunan bu ilaç farmasötik şekilleri, sonuçta hasta uyumuna yararlı olmaktadır. Ayrıca, hastanın, ilaçlardan birisini içip diğerini içmemesi gibi bir olasılığı da yok etmektedir. Yani hasta, kullanması gereken bütün ilaçları ya hep birden almakta ya da hiç almamaktadır. Bu da direnç gelişimine yol açan “monoterapi” riskini yok etmektedir. Bu preparatlar ülkemizde henüz üretilmemekte ve kullanılmamaktadır.

Bu ilaçlarla yapılan insan biyoyararlanım çalışmalarında, bazı preparatların yeterli kan rifampisin düzeyi sağlayamadığı saptanmıştır. Bu nedenle DSÖ ve IUATLD, insanlarda yeterli biyoyararlanım çalışmaları yapılmış kombinasyon preparatlarının alınmasını önermektedirler.

Kombine ilaç kullanılırken birarada bulunan ilaçların herbirinin dozunun yeterli olması da hesaplanmalıdır.

KORTİKOSTEROİD KULLANIMI:

Kortikosteroidler, TB tedavisinde genellikle akciğer dışı tüberkülozda gerekli olmaktadır. Günlük 0,5-2 mg/kg prednizolon eşdeğeri dozda 4-6 hafta verilebilir. Sonra doz basamaklı olarak azaltılarak kesilir. Birlikte proton pompa inhibitörü ya da famotidin kullanılmalıdır.

Ağır milier TB ya da genel durumu bozuk TB hastası: TB tedavisi ile birlikte kortikosteroidler hastanın genel durumunu düzeltir ve tüberküloz ilaçlarının etki edeceği dönemde hastaya destek olur (64).

Akciğer tüberkülozunda kortikosteroid kullanımı konusunda 12 prospektif randomize çalışmanın sonuçlarına göre, daha hızlı iyileşme, kilo alma ve radyolojik temizlenme olmakla birlikte, akciğer fonksiyonlarını korumada ve kür oranlarında bir farklılık yaratmadığı görülmüştür (65).

Plevra hastalığında da kortikosteroidler semptom ve bulguların (ateş, dispne, efüzyon miktarı) hızlı düzelmesine yardımcı olmakla birlikte sonuçta plevra kalınlaşmasını önlemede ve akciğer fonksiyonlarına katkı sağlamada yararı gösterilmemiştir. Bu nedenle dispne yaratan fazla efüzyon varlığında ve göğüs ağrısında verilebilir (66,67).

Tüberküloz perikarditte, kortikosteroidlerin kalbin konstriksiyonuna engel olduğu gösterilmiştir. Yaşam süresini artırır ve perikardiyektomi ihtiyacını azaltır (68).

Tüberküloz menenjitin üç döneminde de nörolojik sekelleri azalttığı gösterilmiştir. Erken verilmesi durumunda bu etkisi daha belirgindir. Özellikle üçüncü evredeki menenjitlerde yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (69,70).

Anti TB ilaçlara aşırı duyarlılık olması durumunda kullanılabilir.

Adrenal yetmezlik durumunda yerine koyma tedavisi uygulanır.

Çocuk tüberkülozunda, yukarıda sayılan endikasyonlara ek olarak bronş çevresindeki ya da içindeki lenf bezlerinin yarattığı basıyı azaltmada kortikosteroidler kullanılabilir (71). Bunun dışında yüksek ateş ve dispne ile birlikte bulunan masif efüzyonlarda da kullanılabilir (72).

CERRAHİ TEDAVİ ENDİKASYONLARI:

Günümüzde, tıbbi tedavinin etkisi nedeniyle TB hastalığında cerrahi tedavi endikasyonları sınırlıdır (73).

- * **Tanı için cerrahi:** diğer yöntemlerle tanı konulamayan akciğerde tek nodül, toraks içi lenf bezi büyümesi gibi bazı durumlarda tanısal cerrahi işlem gerekir. Cerrahi örnekleri patolojik inceleme yanında mikrobiyolojik incelemeye de göndermek gereklidir. Ülkemizde, TB'un pek çok hastalığı taklit edebildiğini akıld tutarak her hastada mikroskopi ve kültür ile TB incelemesi istenmelidir.
- * **ÇİD-TB tedavisinde cerrahi**, tedavinin bir parçasıdır. Etkili bir tıbbi tedavi yeterli süre yapılmalıdır. Kaviteli lezyonların büyük kısmının bir lob ya da akciğerde olması, rezeksiyon için gereklidir. Cerrahi kararı, cerrahinin zamanlaması konuları uzman merkezler tarafından yapılır.
- * **Tüberküloz komplikasyonları:** tüberküloz ampiyem, plevral kalınlaşma, abondan hemoptizi, bronş striktürü, bronşektazi, harabolmuş akciğer olan hastaların bir bölümünde cerrahi gereklidir.
- * Konstriktif perikardit ile Pott hastalığında spinal kord basısı durumlarında cerrahi önerilir.

YAN ETKİLERE YAKLAŞIM

En sık görülenler, bulantı kusma şeklinde gastrointestinal yan etkiler ve ciltte görülen yan etkilerdir. Daha az sıklıkla vestibüler etkiler ve hepatit görülmüştür. Yan etkiler genellikle tedavinin ilk üç ayında görülmektedir (74).

Tedavi başlangıcında hastalara, 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; gerekiyorsa sorunu ile ilgili laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır.

Minör yan etkiler nedeniyle ilk grup ilaçlar, özellikle de rifampisin kesilmemelidir. Mide yakınmaları varsa, yemekle birlikte verilebilir ya da ilaçlar bölünebilir.

İzoniyazid, rifampisin ya da pirazinamid alan bütün hastaların hepatit düşündüren yakınmaları olunca hemen haber vermeleri istenmelidir. Hepatit düşündüren semptomlar: bulantı, iştah kaybı, kusma, sürekli koyu idrar, cildin sarı olması, halsizlik, açıklanmayan ateş yükselmeleri, karında duyarlılıktır.

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

MINÖR YAN ETKİLER

Minör yan etkilerin ortaya çıktığı durumlarda, ilk grup TB ilaçları, özellikle de rifampisin kesilmemelidir. Semptomatik tedavi vermek ve hastaya durumu açıklamak yeterlidir.

- * Hepatotoksisite dışı nedenlerle oluşan karın ağrısı, bulantı ya da iştahsızlık, rifampisine ya da diğer ilaçlara bağlı olabilir. İlaçları içme zamanını değiştirerek önlenir.
- * **Cilt reaksiyonları:** İzoniyazid ve rifampisine bağlı eksfoliyatif dermatit dışında kalan cilt reaksiyonları genellikle antihistaminiklerle geçebilir.
- * **Periferik nöropati:** en çok ayaklarda yanma hissi şeklinde görülen nörolojik reaksiyonlar izoniyazide bağlıdır ve günde 10 mg B6 vitamininin (pidoksin) eklenmesi ile önlenir. Diyabetli, gebe, malabsorpsiyonu olan ve yetersiz beslenen hastalarda izoniyazidle birlikte rutin olarak B6 vitamininin kullanılması önerilir. Yüksek doz B6 vitamini (pidoksin) İNH'nin kompetitif antagonistidir ve etkisini azaltır (75).
- * **Artralji:** Pirazinamide bağlı eklem yakınmaları, intermittan tedavide günlük tedaviye göre daha sık görülür. Genellikle hafiftir ve kendi kendine geçer. Semptomatik tedaviye (aspirin vd) iyi yanıt verir.
- * Rifampisine bağlı **grip-benzeri tablo**, genellikle intermittan tedavi ile olur. Ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, kemik ağrısı en çok 3.-6. aylar arasında görülür. Rifampisin alımından 1-2 saat sonra başlayıp, 8 saate kadar sürebilir.
- * **Vücut sıvılarının kırmızı/turuncu olması**, Rifampisine bağlıdır; gözyaşı, tükürük, balgam, ter, idrarı boyar, lensleri de boyayabilir. Vücut sıvılarının kırmızı/turuncu olması tehlikesizdir, fakat hastaya önceden anlatılması gerekir.

MAJÖR YAN ETKİLER:

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

- * **Hipersensitivite (aşırıduyarlılık) reaksiyonları:** Ciltte ya da yaygın (sistemik) olarak görülebilir. En sık SM, para-amino salisilik asit (PAS) ve thioasetazon (THI) ile olur. Rifampisin ve pirazinamid ile de olabilir. Hipersensitivitenin en sık görülen klinik bulguları cilt döküntüsü ve ateştir. Döküntü genellikle eritematöz ve kaşıntılıdır, maküler ya da papüler olabilir. Ekstremitelerden çok gövdeyi tutar. Yaygın (jeneralize) reaksiyonlar ise, periorbital şişlik, konjunktivit; sistemik semptomlar: örneğin, titreme, halsizlik, kusma, eklemlerde ağrı, baş ağrısı, yaygın lenfadenopati, albüminüri, hepatosplenomegali ve seyrek olarak geçici sarılıktır. Müköz zarları da tutan ciddi ve hatta ölüme yol açan **Stevens-Johnson Sendromu** görülebilir. En çok thioasetazon (THI) ile olur, diğer ilaçlarla da olabilir. Bir hastanın aşırıduyarlı olduğu bir ilaç tekrar verilirse tek bir doz ile hipersensitivite reaksiyonu görülebilir. Hipersensitivite gelişen bir hastaya daha fazla bir dozda aynı ilaç verilirse nadiren anaflaktik şok gelişebilir. Hipersensitivite reaksiyonu

görülünce yapılması gerekenler: hastaya verilen bütün ilaçları kesilir. Hasta, hastaneye sevk edilir. Hastanede sorumlu ilaç/ilaçlar saptanır. Desensitizasyon uygulanır ve hastaya alerjik olmayan yeni bir tedavi başlanır. Ciddi reaksiyonların kontrolü için antihistaminikler ve steroid kullanımı gerekebilir.

- * **Görme bozukluğu** Etambutole bağlı olabilir. Bu yakınması olan hastalar hemen görme muayenesine yollanmalıdırlar. Eğer sorumlu etambutol ise, bir daha asla verilmemelidir.
- * **Hepatit (hepatotoksisite) (Hastanede tedavi edilmesi önerilir):** Karaciğere en çok toksik etki yapan ilaçlar izoniyazid, pirazinamid ve rifampisindir. Toksisite semptomları, bulantı, kusma, karın ağrısı, sarılık olabilir. Transaminazlarda tedavi sırasında hafif artış normalde de görülebilir; normalin üst sınırının üç katından fazla ya da başlangıç değerinin beş katından fazla artış varsa ya da bilirubin yüksekliği varsa hepatotoksisite lehine değerlendirilmelidir. Tüberküloz tedavisi alan bir hastada ortaya çıkan hepatit, tüberküloz ilaçlarına ya da başka bir nedene bağlı olabilir. Bunu ayırt etmek gerekir. İlaçların tamamı hemen kesilir. Viral hepatit için araştırılır. İlaça bağlı hepatotoksisitede karaciğer fonksiyonları düzeldikten sonra aynı ilaçlara aynı dozlarla tekrar başlanır. İlaçların tümüne birden tam doz başlanır. İlaçlara tek tek başlamakla, tümüne birden başlamak arasında fark saptanmamıştır. Tümüne birden başlamak, hasta uyumu açısından daha iyi olabilir. İkinci kez ilaca bağlı hepatotoksisite görülen hastalar uzman bir merkeze yollanmalıdır.
- * **Baş dönmesi** (vertigo, nistagmus) ve **işitme kaybı** streptomisine bağlı vestibüler hasar ile olabilir. Yaşlı hastalarda çok fazladır. Bu yan etkilerin ortaya çıkmasını önlemede ilaç dozunun doğru verilmesi ve tedavi süresi önemlidir. Ortaya çıktığında ilacı kesip bir KBB uzmanına danışılmalıdır.
- * **Hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok ve trombositik purpura** rifampisine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu ciddi reaksiyonların görülmesi durumunda Rifampisin kesilir ve hastaya bir daha verilmez.

HASTANEYE YATIRILARAK TEDAVİSİ GEREKEN HASTALAR:

Bilimsel olarak, hastanede tedavi ile ayaktan tedavi arasında, hastanın bakteriyolojik, klinik, radyolojik iyileşmesi açısından olduğu gibi aile bireylerine bulaştırıcılık açısından da fark yoktur (40). Çünkü, tedaviye başlanınca bulaştırıcılık çok kısa sürede ortadan kalkar. Hastaların asıl bulaştırdıkları dönem, tedavi başlanmadan önceki dönemdir.

Ayakta olsun, hastanede olsun hastaların ilaçlarını gözetim altında içmeleri önemlidir. **Gözetimli ilaç içirilmediği sürece, hastanede yatıyor olması hastanın ilaçlarını düzenli içtiği anlamına gelmez.**

TB hastalığında bazı durumlar ciddi olarak yaşamı tehdit eder: Solunum sisteminde, çok ilerlemiş kaviteli TB, TB ile birlikte pnömotoraks olması ve TB ile birlikte masif hemoptizi olması; milier (yaygın) TB varlığı; Solunum sistemi dışında ise, santral sinir sistemi tüberkülozu, perikart tüberkülozu, böbrek üstü bezi tüberkülozu ve aortanın TB anevrizması ölümcül olabilir. Kaviteli akciğer TB ve yaygın TB'da akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olabilir (43).

Hastaneye özellikle yatırılması gereken hastalar şunlardır:

- * Kronik, ilaç direnci olan, tedavi başarısızlığı olan, tedaviye uyumsuz hastalar.
- * Genel durumu bozuk olanlar
- * Hastalığı çok ilerlemiş olanlar
- * Ağır ya da sık hemoptizisi olanlar
- * Diyabeti olanlar (kontrol altına alınamayan ya da insülin kullanmayı gerektiren olgular)
- * Kronik böbrek ya da kronik karaciğer hastalığı olanlar

- * İlaç alerjisi, ilaca bağlı hepatit ve diğer hastane tedavisi gereken ilaç yan etkileri
- * Yatış gerektiren ek hastalık varlığı
- * Ayaktan tedavide sorunlar yaşanan hastalar
- * Tanının kesinleştirilmesi gereken şüpheli olgular.
- * Evsizler.

D2. TEDAVİNİN SÜRDÜRÜLMESİ

Tüberküloz tedavisi, hem hasta için hem de toplum sağlığı için yarar sağlamaktadır. Tedavi edilen her TB hastası, basil kaynaklarını kurutması nedeniyle, toplum sağlığına bir katkı oluşturmaktadır. Bu nedenle, TB hastasının tedavisinde hastanın uyumunu sağlamak önemlidir ve sağlık çalışanlarının görevidir. Tedaviyi sürdüren hekim ve sağlık çalışanları, tedaviyi düzenli yürütmek ve tamamlamakla da görevlidirler.

HASTA UYUMU

Tüberküloz hastasının tedavisini düzenli olarak sürdürmek ve tamamlamak, tüberkülozun kontrolünde en önemli görevlerden birisidir. Bu nedenle, her TB hastasında doğrudan gözetimli tedavi standart yaklaşımıdır.

Hekim, tedavi başlanan her hastaya önce hastalığın tedavisi, yan etkileri ve tedavinin sürekliliği konusunda temel bir eğitim vermelidir, ilaçlara bundan sonra başlamalıdır. Bu eğitim, hasta ile yapılan bir görüşmede açıklamalar yapmak, hastanın sorularına yanıtlar vermek, kaygılarını konuşmak ve hastanın kafasında berraklık sağlamak için yapılmalıdır. Dispanser çalışanlarının, çalışma düzeni ve hastaya sıcak yaklaşımı da hastanın güvenini ve saygısını kazanarak tedaviye uyumunu artıracaktır.

Hastaların izinin kaybedilmemesi ve ilaçlarını daha düzenli kullanmalarının temini açısından ailenin diğer fertleriyle (anne-baba-eş-kardeş-çocuk ve diğer yakın akraba ile) tanışmak ve hastanın durumunu onlarla da konuşmak gerekir.

Hastanın ev adresi ve telefonundan başka, iş adresini ve en az bir yakınının da adresini ve telefonunu almak gerekir; mümkünse ev ziyareti ile adresi kesinleştirmek iyi olur.

Hastanın tedavisini DGT ile sürdürmek için hasta ile görüşülür; planlama yapılır.

Hasta evli ve doğurgan çağda bir kadın ise, tedavi süresince gebe kalmaması için eğitilir ve bir sağlık kuruluşu (Sağlık Ocağı, Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi) ile temas kurularak, etkili bir yöntemle korunması sağlanır. Abortus gerekli değildir.

KONTROL MUAYENELERİ

Tüberküloz hastaları tedavileri süresince her ay kontrol edilir. Bu kontrollerde mutlaka klinik değerlendirme ve bakteriyolojik inceleme yapılır, kaydedilir.

Hastanın başlangıçtaki yakınmalarının düzelme durumu, yeni yakınmalarının olup olmadığı sorularak kaydedilir. İlaç yan etkileri konusunda sorgulanır. Ek hastalıklarının durumu değerlendirilir. Fizik muayene bulgularında bir değişiklik olup olmadığı incelenir.

Her kontrolde mutlaka hastanın balgam yayması incelenmelidir. Çünkü tedavi basili öldürmek için yapılmaktadır ve başarı ya da kür sağlamak ancak basilin temizlenmesi ile olur.

Olanak varsa akciğer filmi de çekilir ve değerlendirmesi hastanın dosyasına kaydedilir. Sadece akciğer filmleriyle tedavinin izlenmesi yanlıştır. İyileşen bir hastada, radyolojik düzelme olmayabilir, bazen radyolojik kötüleşme bile olabilir.

Her ay balgam incelemesi yapılması idealdir. Fakat en azından yeni olgularda başlangıçta, ikinci ay bitiminde (ikinci ayda pozitif ise üçüncü ayda), beşinci ayda ve tedavi bitiminde mutlaka balgam incelemesi gerekir. Nüks ve tedaviyi terkten dönenlerde, standart tedavi veriliyorsa, en azından ikinci ay sonunda, üçüncü ay sonunda, beşinci ay sonunda ve tedavi bitiminde balgam bakılmalıdır.

Başlangıç döneminin sonunda (ikinci ayın sonunda) hala balgam yaymasında ARB pozitif ise, başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay uzatılır; üçüncü ayın sonunda yayma negatif ise idame tedavisine geçilir; ARB pozitif ise hastanın balgamı duyarlılık testi için laboratuvara gönderilir ve aynı ilaçlarla tedavi sürdürülürken hasta, uzman bir merkeze danışılır.

Hastanın ilaç duyarlılık testi bekleniyorsa, sonuç gelene kadar (en fazla 3 ay) başlangıç dönemi tedavisi sürdürülür.

Tedavinin beşinci ayında balgam yaymasında basil pozitif ise (hiç negatifleşmemişse, başlangıçta negatif iken pozitifleşmişse, tedavi ile negatifleştikten sonra pozitifleşmişse) ya da klinik-radyolojik iyileşme olmamışsa hasta dirençli tedavi yapan özel bir merkeze sevk edilir, bu arada tedavi aynen sürdürülür.

Hastanın tedavisi sırasında dispanserde çözümlenemeyen ciddi bir sorunla karşılaşıldığında da uzman bir merkeze danışılır.

Yayma pozitif hastada idame dönemindeki bir negatiflik ile birlikte tedavi bitiminde negatifliğin saptanması **kür** olarak kabul edilir.

Hastanın tedavisi sonlandırılırken bir filminin çekilerek saklanması, daha sonraki başvurular açısından yararlı olur.

İyileşerek tedavisi tamamlanan hastaların 3.,6.,12.,24. aylarda kontrole gelmeleri önerilir. Bunun yanında tüberkülozla ilgili yakınmaları olursa gecikmeden başvurmaları önerilir. Hastaların dosya ve filmleri saklanır, imha edilmez.

DÜNYA'DA DOĞRUDAN GÖZETİMLİ TEDAVİ STRATEJİSİ UYGULAMALARI

Doğrudan Gözetimli Tedavi uygulaması Dr. Styblo'nun önerisi ile Afrika'da başlatılmıştır. İlk uygulama örneği Tanzanya olup, burada sağlanan başarı, iyi bir uygulama ile çok fakir bölgelerde ve ülkelerde bile tüberkülozun kontrol edilebileceğini kanıtlamıştır. Bu başarı sağlık alt yapısı ve ekonomik gelişmişlik iyi olmadan TB ile yeterince mücadele edilemeyeceği şeklindeki yaygın kanaati yıkarak Çin, Peru, Hindistan gibi ülkelerde de uygulamaya geçilmesini sağlamıştır. Ancak DOTS uzun süre sadece fakir ülkeler için geçerli bir strateji olarak kabul edilmiş ve diğer ülkelerin ilgi alanına girmemiştir. Ancak ABD'de bu stratejinin başarı ile uygulanması, gelişmişlik seviyesi yüksek ülkelerde de yayılmasını hızlandırmıştır.

Halen 148 ülkede uygulama devam etmektedir ve global olarak tüberküloz vakalarının %27'si DOTS ile tedavi edilmektedir. DOTS'un uygulandığı ülkelerin nüfusu da Dünya nüfusunun %55'ine ulaşmıştır.

TÜRKİYE'DE DOĞRUDAN GÖZETİMLİ TEDAVİ STRATEJİSİ

Ülkemizde bu strateji ile ilgili olarak TB'un durumunu genel olarak değerlendirdiğimizde şunları görmekteyiz.

- * TB insidansı istenilen rakamların çok üzerindedir.*
- * Geniş bir enfeksiyon havuzumuz vardır. (12-15 milyon kişi) ve her yıl bu havuzdaki insanların %01-3'ünde TB hastalığı gelişmektedir.*
- * Çok ilaca dirençli TB hastalarının sayısı yüksektir.*
- * Hastalığın yaygınlığında bölgeler arası ciddi farklar mevcuttur.*
- * Hastalık daha çok genç yaş gruplarında görülmektedir ve bala TB menenjitisi görülmektedir. (Bu durum yaş dağılımı ile de ilgilidir.)*

Bu durum ve veriler göz önüne alındığında ülkemizde de daha uzun süre problem olmaya devam edeceğini göstermektedir.

2 yıl boyunca yapılan bir çalışma ile oluşturulan ekiplerimiz tüm dispanserleri dolaşmışlar ve yaklaşık 20.000 dosyayı tek tek değerlendirmişlerdir. Bu değerlendirme sonunda tedavi başarı oranlarımızın düşük olmamakla birlikte (%80), kür oranlarının düşük olduğu ve bakteriyolojik tanı kullanma oranının düşük olduğu görülmüştür.

Ayrıca var olan sistemde; güvenilir veriler temin edecek bir surveyans sisteminin olmaması, tedavi terk oranının yüksek olması, dirençli hasta sayısının yüksek olduğu da tahmin edilmesi de göz önüne alındığında Türkiye’de Tüberküloz Kontrolüne yönelik yeni stratejilerin uygulanmasının gerektiği görülmektedir. Bu nedenle Sağlık Bakanlığı Türkiye’de DGT stratejisine geçilmesi kararı almıştır.

DOTS’nin yurdumuzda uygulanan TB Kontrol Programına İmlante edilmesi diğer ülke uygulamalarında olduğu gibi 3 aşamada gerçekleştirilecektir.

1. Demostrasyon ve Eğitim Aşaması,
2. Yaygınlaştırma Aşaması,
3. Kalıcılık Aşaması.

Halen ülkemizde 1. aşama olan “Demostrasyon ve Eğitim Aşaması” devam etmektedir. Bu pilot uygulamanın neticelerinden sonra yeni bir planlama yapılarak 2. aşama olan “Yaygınlaştırma” aşamasına geçilecektir.

Bu süre içinde pilot dispanserler dışında bazı dispanserlerimizde de gözetimli tedavi uygulamasına geçildiği gözlenmiştir. Bu uygulamaya geçmek için talepler de devam etmektedir. Hastalarına Direkt Gözetimli Tedavi uygulamasına geçmek isteyen dispanserlerimizin bu istekleri takdirle karşılanmakta ve bu istekler desteklenmektedir.

Bu dönem içinde Bakanlığımız yaygınlaşma aşamasına geçmek için alt yapı çalışmalarını devam ettirmektedir. Bu çalışmalar ile paralel olarak programın yaygınlaştırılması hızla devam ettirilerek uygulama 2006 yılına kadar yurt sathında yayılmış olacaktır.

Uzm. Dr. Emel KİBAROĞLU
Verem Savaşı Daire Başkanı

DOĞRUDAN GÖZETİMLİ TEDAVİ (DGT)

Türkiye’de TB tedavisinde standart yaklaşım doğrudan gözetimli tedavidir (DGT).

Son on yılda dünyada doğrudan gözetimli tedavi giderek daha fazla sayıda hastada kullanılmaktadır. New York’tan (76) Çin’e (77), Peru’dan Tanzanya’ya (78) dünyanın bütün kıtalarında zengin ya da yoksul TB hastalarında DGT standart yaklaşım olarak kullanılmaktadır (79,80). Dünyada 2000 yılında kayıtlı TB hastalarının %19’unda uygulanmakta ve giderek kullanımı yaygınlaşmaktadır (7).

DGT, DGTS ve DGTS-Plus terimleri

DGT, doğrudan gözetimli tedavidir. (İngilizce, “directly observed treatment”: DOT),

Doğrudan gözetimli tedavi (DGT), eğitilmiş ve denetim yapılan bir kişinin, hastanın ilaçlarını yuttuğunu gözlemesidir.

DGTS, doğrudan gözetimli tedavi stratejisidir. (İngilizce: “directly observed treatment-short course”: DOTS). Tüberküloz kontrolü (verem savaşı) için önerilen stratejidir. IUATLD tarafından Çin, Bangladeş, Kamboçya, Nikaragua ve Tanzanya’da başarıyla uygulanan bu TB kontrol programı (81), DSÖ tarafından 1991 yılında alınarak bir tüberküloz kontrol ve araştırma stratejisine dönüştürülmüştür (3).

DGTS, şu unsurlardan oluşur (13):

- * TB kontrol aktivitelerinin sürekliliğini ve bütünlüğünü sağlamak için hükümetin kararlılık içinde olması.
- * Sağlık kurumlarına kendileri başvuran semptomlu hastalarda balgam yayma mikroskopisi yaparak pasif olgu bulma.
- * En azından bütün yayma pozitif olgular için, altı-sekiz aylık rejimler kullanarak standart kısa süreli ilaç tedavisi uygulamak. İyi olgu yönetimi; bütün balgam pozitif yeni olgularda başlangıç dönemi süresince, rifampisin içeren rejimlerde idame döneminde ve bütün yeniden tedavi rejimlerinde doğrudan gözetimli tedavi (DGT) uygulamayı gerektirir.
- * Gerekli bütün anti-TB ilaçların düzenli, kesintisiz sağlanması.
- * Her hasta için olgu özelliklerini, tedavi sonuçlarını ve TB kontrol programının bütününe performansını değerlendirmeye olanak sağlayan standart bir kayıt ve raporlama sistemi.

DGTS-Artı (İngilizce, “DOTS-Plus”) ise, çok-ilaca dirençli TB’un (ÇİD-TB) önemli boyutlarda olduğu bölgelerde önerilen stratejidir. DGTS stratejisinin başarıyla uygulanmasına ek olarak ikinci-grup TB ilaçlarının kullanılmasını içeren bir yaklaşımdır. “DGTS-Artı” yaklaşımında, başarılı DGTS uygulaması ile yeni ÇİD-TB olgularının ortaya çıkması önlenirken, varolan ÇİD-TB olgularının da tedavi edilmesini sağlamak amaçlanır. Ülkemizdeki mevcut uygulama, bu özelliktedir.

DOĞRUDAN GÖZETİMLİ TEDAVİ (DGT) NEDİR?

DGT, tüberküloz hastasının tüm tedavi süresince ilaçlarının her dozunu denetlenen bir görevli ya da sorumlu kişinin gözetiminde içmesi ve bu durumun kaydedilmesi esasına dayanan bir tedavi şeklidir. Ancak böyle bir uygulama ile hastaların planlanan tedavi süresi boyunca ilaçlarını içtiğinden emin olabiliriz.

DGT dışı uygulamalarda, ilaçlar hastalara aylık ya da iki aylık paketler halinde verilerek hastaların bunları düzgün bir şekilde içmeleri istenmektedir. Hastaların uzun süre ve fazla sayıda ilacı hiç aksatmadan içmesi çok zordur. Zaten yapılan büyük çaplı çalışmalar, bu

yaklaşım ile hastaların yaklaşık üçte birinin tedaviyi terk ettiklerini göstermektedir (82). Sonuçta tedavi başarısızlıkları ortaya çıkmakta, basil saçan hastalar toplumda serbestçe dolaşmakta ve gelişen ilaç dirençleri, tedavileri çok daha güç ve pahalı hale getirmektedir. Bazı hastalar da tedavi olma şansını kaybetmiş kronik hastalar haline gelmektedir. Tüberkülozdan ölümler artmaktadır (83).

DGT uygulaması ile tedavi başarısı ve kür oranları artarken hastalık insidansı hızla düşmektedir. Bunun yanında nüks oranları, ilaç direnci oranlarının da düştüğü gösterilmiştir (79,80,84). Maliyet-etkililik analizlerinde de DGT'nin gözetimsiz tedaviden daha iyi olduğu gösterilmiştir (85,86).

DGT UYGULAMASI

DGT ülkemizde uygulanabilir.

DGT, etkili olduğu gösterilmiş bir yöntemdir. Tüberküloz kontrolü ile uğraşanların tartışmaları gereken Doğrudan Gözetimli Tedavinin etkinliği değil, bu yöntemin ülkemiz koşullarında nasıl uygulanacağıdır. Doğrudan gözetimli tedavinin önemini anlamak ve bu yöntemin alternatifi olmayan bir yöntem olduğuna inanmak, planlayıcılar ve uygulayıcılar için ilk şarttır. Dünyanın birçok sorunlu bölgesindeki başarılı uygulamalar ülkemiz için rehber olacaktır. Her ülke kendi sağlık sistemini, kaynaklarını, gerçeklerini, sosyal yapısını, coğrafi yapısını vb. özelliklerini göz önünde bulundurarak doğrudan gözetim için en uygun koşulları sağlamalıdır.

Ülkemizde verem savaşı dispanserlerinde DGT uygulamaları başlamıştır. Bu konuda öncülüğü Nazilli Verem Savaşı Dispanseri yapmış (87,88), Denizli ve Aydın Dernek dispanserleri bunu izlemiştir (89,90). DGT'yi her hasta için uygun bir yerde: dispanserde, sağlık ocağında, diğer yerlerde ve hastanın evinde uygulamaktadırlar. Denizli dispanseri, bütün sağlık ocaklarından hekim ve hemşirelere eğitim vererek, hastalarının yaklaşık %44'ünü sağlık ocaklarında tedavi etmektedir.

Ülkemizde iyi bir sağlık örgütlenmesi vardır. Hastaneler, dispanserler, sağlık ocakları, sağlık evleri gibi birçok sağlık kuruluşu Doğrudan Gözetimli Tedavi verebilen yerler olmalıdır. DGT uygulamasında yönetici ya da koordinatör rol dispanserindir: hasta ile birlikte gözetim planının yapılması, gözetim uygulayacak kişinin belirlenmesi, gözetim uygulayıcılarının eğitimi, uygulamanın değerlendirilmesi ve denetlenmesi dispanserin görevidir.

Hastanede DGT uygulaması

Hastanelerde yatarak tüberküloz tedavisi alan hastalarda DGT uygulamak dispanserlere göre daha kolaydır. Bunun için öncelikle hastanede çalışan doktor ve hemşireler kısa bir eğitimden geçirilerek, DGT'nin önemine inanmalarının ve aktif katılımlarının sağlanması gereklidir. Tüberküloz hastalarına ilaçlarının, hemşire gözetiminde içirilmesi için, doktorun serviste bunu standart sistem olarak yerleştirmesi ve sık sık denetlemesi gereklidir. **Hastanede bütün TB ilaçlarının gözetimli içirilmesi zorunludur.**

Dispanserde DGT hazırlığı

Dispanserlerde DGT uygulayabilmek için önce bir hazırlık dönemi geçirilerek DGT altyapısının sağlanması gereklidir. İlk aşamada dispanserde hizmet içi eğitimler verilerek, tüberküloz tedavisinde başarının ancak hastaların ilaçlarını gözetimli olarak içmesiyle sağlanabileceği anlatılmalıdır. Eğitimlerle dispanser çalışanlarının DGT'yi uygulayabileceklerine inanmaları sağlanmalıdır.

İkinci aşamada İl Sağlık Müdürlüğü ile görüşülerek dispanser bölgesinde DGT uygulamak için destek alınmalı, sağlık ocakları ve diğer sağlık kurumlarının sisteme entegre olması için yazılı emir vermesi sağlanmalıdır. Ayrıca dernek, sosyal yardım kuruluşları ve yerel idarelerden DGT uygulanması için gereksinim duyulan kaynaklar temin edilmelidir.

Üçüncü aşamada sağlık ocağı hekimleri ve her sağlık ocağından belirlenen yeterli sayıda yardımcı sağlık personeli (hemşire, ebe, sağlık memuru) ile eğitim toplantıları yapılır. Gerektiğinde bölgelerindeki tüberkülozlu hastaların, onların gözetiminde ilaçlarını kullanacakları anlatılır.

Bütün bu hazırlık dönemindeki çalışmalar tamamlandıktan ve destek sağlandıktan sonra formlar hazırlanarak DGT'ye başlanır.

Tek tek hastalarda doğrudan gözetimli tedavi yapmak için, bütün bu hazırlık dönemlerini beklemek gerekmez. Bir hasta için planlama yapılarak doğrudan gözetimli tedavi başlanıp sürdürülebilir.

Dispanserde DGT uygulaması

TB hastasına dispanserde tedavi başlanırken ilaçlarını gözetimli olarak içeceği anlatılır. Hasta ile birlikte kendisine özel bir gözetim planı yapılır. Bu gözetim planı yapılırken hastanın ikamet ettiği yer, yaşı, cinsiyeti, işi ve diğer özellikleri göz önünde bulundurularak hastaya en uygun gözetim şekli tespit edilir. DGT'den kesinlikle ödün verilmemeli, bu kararlılık hastaya gösterilmelidir. Gözetim planında ilaçların nerede, ne zaman, nasıl ve kimin tarafından içirileceği belirlenmelidir.

Doktor, hasta ve gözetim elemanı birlikte görüşme yaparlar. Gözetim uygulayıcısının onayı alındıktan sonra hastanın ilaçları ve gerekli formlar gözetim uygulayıcısına teslim edilir.

Dispanserlere ulaşılacak bölgedeki hastaların ilaçları, gözetimli olarak dispanserde içirilmelidir. Bu hastalar hergün dispansere gelerek (intermittant tedavide haftada 2 ya da 3 gün) ilaçlarını doktor, hemşire, sağlık memuru gözetiminde, hafta sonu ilaçlarını ise bir aile üyesi gözetiminde içmelidirler. Çeşitli nedenlerle hastanın dispansere gelmesi zor ise dispanser çalışanı hastanın evine, işyerine veya birlikte belirledikleri bir yere giderek ilaçlarını içirmelidir.

Hasta, dispansere değil de bir **sağlık ocağına** yakın oturuyorsa ilaç içirme yine hastanın özelliklerine ve yapılan gözetim planına göre sağlık ocağında, hastanın evinde, belirlenen herhangi bir yerde sağlık görevlisi gözetiminde yapılabilir. Daha küçük yerleşim birimlerinde yer alan sağlık evlerindeki ebeler, doğrudan gözetimli tedaviyi verebilecek kişiler arasındadır. Sağlık ocakları ve sağlık evlerinden, DGT uygulaması yapılırken faydalanılması için Sağlık Müdürlüklerine önemli görevler düşmektedir. Sağlık Müdürlüklerinin emir ve destekleri, verem savaşı il koordinatörlüklerinin planlaması ve dispanserlerin verdikleri eğitimle uygulamadaki birçok zorluk ortadan kalkabilmektedir.

Bazen hastaların buldukları yerlerde herhangi bir sağlık kuruluşu ya da sağlık görevlisi bulunmayabilir. Böyle yerlerde köyün iğnecisi, öğretmen, imam, bakkal, muhtar vb. kişiler gözetmen olarak eğitilerek görevlendirilebilir. Bu kişilerin belirlenmesinde hastaya danışılarak karar verilmesi ve gözetmen olacak kişinin gönüllü olması gerekmektedir. Bu kişiler küçük bir hediye, bir yazı ile veya ziyaret edilerek onurlandırılabilir ve motivasyonları sağlanabilir. Dispanserler, bölgelerindeki hasta dağılımlarını sürekli gözden geçirerek sık hasta görülen ve sağlık kuruluşu olmayan yerlerde gözetmen arayışı içinde olmalı ve onların eğitimlerini sürekli kılmalıdır.

Bir aile üyesinin gözetmen olarak seçilmesi genellikle en son tercih edilen yöntem olmalıdır. Çünkü aile üyeleri arasındaki bağ, hataların gizlenmesine neden olabilir. Bu gruptaki hastaların ve gözetmenlerin sık denetlenmesi asla ihmal edilmemelidir.

Hastanın Uyumunu Artırmada Eğitim, Kolaylıklar, Destekler ve Ödüller

Tüberküloz tedavisini düzenli olarak sürdürmek ve tamamlamak, tüberkülozun kontrolünde en önemli görevdir. Bu nedenle, hasta ile olan iletişim önemlidir.

Hastaya ve ailesine verilen **eğitim** ile hastalığın özelliği, tedavisi, tedavinin yan etkileri, özellikle de başarılı tedavinin önemi anlatılır. Hastanın kafasındaki sorular yanıtlanır, kaygıları konuşulur. Bu konuşma ve eğitim sırasında, hasta ve yakınları da sağlık çalışanlarının kendileri için samimi bir çaba içinde olduklarını algılayacaklardır.

Kolaylıklar, hastanın işlerinin kolaylaştırılması olarak değerlendirilebilir. Sağlık kurumunun, hastanın kolay ulaşabileceği yerde olması, gözetimli tedavinin hasta için en uygun yerde (örneğin evinde, işyerinde) verilmesi, dispanserde tetkiklerinin hızlı yapılması gibi unsurlar bu kapsamda ele alınabilir. Dispanser çalışanlarının hastaya sıcak yaklaşımı ve dispanserdeki çalışma düzeni de hastanın güvenini ve saygısını kazanarak tedaviye uyumunu artıracaktır.

Verem savaşında, hastaların tedaviye uyumunu artırmak için birçok yöntem kullanılabilir. Bunlar arasında hastalara sağlanan **destekler ve ödüller** önemlidir. Bu tür destek ve ödüllerin başarıyı artırdığı gösterilmiştir. Hastaların dispanserde tetkiklerinin ücretsiz olması, ilaçlarının ücretsiz verilmesi bu anlamda önem taşır. İlaç içmeye gelmelerini sağlamak için otobüs bileti temini, her ilaç içimi için ücret, gibi çeşitli yöntemlerden yararlanılabilir, çeşitli ödüllendirmeler yapılabilir. Örneğin, hastaya haftada bir ya da ayda bir küçük bir erzak paketi verilebilir; tedavi bitiminde parasal ya da başka bir ödüllendirme yapılabilir. Düzensiz DGT yürüten hastalar da ödüllendirme ile düzenli ilaç yutar hale getirilebilir.

Chaulk ve Kazandjian'ın analiz ettikleri 1966 ile 1996 arasında tüberkülozda DGT ile ilgili literatüre göre, DGT uygulamaları, kendi kendine tedaviye göre, tedavinin tamamlanmasında daha başarılı idi. Hastaların kendi kendine-gözetimsiz ilaç kullanmaları durumunda tedaviyi tamamlama oranı 9 çalışmada ortanca %61,4 idi. Tedaviyi tamamlama oranı, tedavinin bir döneminde DGT uygulanan 2 çalışmada %78,6; tüm tedavi süresince DGT uygulanan 4 çalışmada ortanca %86,3; kolaylıkların ve desteklerin de olduğu DGT uygulanan 12 araştırmada ortanca %91,0 bulunmuştur (82).

Verem savaşı derneklerinin hastalara yaptığı yardımların da, DGT'yi desteklemek ve tedaviyi tamamlamak amacıyla yapılması gereklidir. Amaca yönelik olmayan yardımlar, yine yardım olarak değerlidir, fakat verem savaşına hizmet etmemektedir. Bu amaçla, verem savaşı dernekleri ile verem savaşı dispanserleri arasında sıkı bir işbirliği kurulmalıdır. Uygulamalar da yerel koşullara göre yapılabilir.

DGT'nin izlenmesi ve denetimi

DGT uygulanan her hasta ayda bir kez dispanserde kontrol edilir. Balgam yaymasına bakılır, yakınmaları sorgulanır, olanak varsa akciğer filmi çekilir ve en önemlisi DGT uygulaması ile ilgili bir sorun olup olmadığı araştırılır. DGT sürdürülürken ortaya çıkan sorunlar hasta ile birlikte değerlendirilir ve çözümler bulunur. Örneğin adres değişikliği, iş değişikliği veya sosyal problemler varlığında gözetim yeri ve gözetmen değişikliğine karar verilebilir.

Dispanser doktoru, ayda bir kez DGT gözetmeni ile dispanserde veya gözetmenin çalışma yerinde görüşür. Bu görüşmede hastanın uyumu, karşılaşılan güçlükler değerlendirilir. Hastanın ilaç içiminin izlendiği formlar kontrol edilir ve hastanın kullanacağı ilaçlar gözetmene teslim edilir.

Bu rutin kontroller dışında, herhangi bir zamanda denetim amacıyla hasta ve gözetmen ziyaret edilebilir. Özellikle evde uygulama yapılıyor ise bu ziyaretlerde ilaç sayımı yapılır ve ilaç içirme çizelgesi kontrol edilir.

DGT uygulanan hasta eğer ilacını zamanında içmeye gelmezse, gözetmen mümkünse hastayı arar. Sorun varsa aynı gün dispensere haber vermelidir. Dispanser de kendisinde bulunan adresler ve telefonlardan hastaya ulaşır ve yönlendirir. Bir sorun varlığında çözüm yolları aranmalı ve ne olursa olsun ilaçların gözetimli içileceği konusunda kararlılık gösterilmelidir. DGT'nin üstüste iki kez aksatılması durumunda hasta ailesi ile birlikte dispenserde eğitime alınır.

Uyumsuz hastaya zorunlu yatış: DGT uygulamasında yine aksama olursa hasta, tedavi için hastaneye yatırılır. Hastaneye yatmayı da istemezse, bazı ülkelerde, hastanın zorunlu olarak tedavi alabileceği bir yerde tutulması sağlanmaktadır (91,92). Bir hasta zorla tedavi edilemez, fakat bulaştırıcı hastalığı olan bir kişi karantinaya alınabilir. Bu uygulama ABD ve Avrupa'da yasaldır.

Ülkemizde, Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'nun 119. maddesi, hastaya zorunlu tecrit ve karantina uygulamaya izin vermektedir.

BİR TB HASTASINA DGT NASIL YAPILIR?

- 1. Tanı:** TB hastasının tanısı konulur, olgu tanımı yapılır, kayıtları doldurulur, tedavi rejimi belirlenir.
- 2. Gözetim planı:** Hasta ile görüşen doktor, hastanın ikamet ettiği yer, yaşı, cinsiyeti, işi ve diğer özellikleri göz önünde bulundurarak ve hasta ile birlikte değerlendirme yapılarak hastaya en uygun gözetim yeri ve uygulayacak kişi birlikte belirlenir.
- 3.** Hasta, doktor ve gözetmen biraraya gelerek uygulama planı yaparlar. İlaçlar ve formlar gözetmene verilir. Uygulama başlar. Günlük ilaç içirilince ilaç içirme formu imzalanır.
- 4.** DGT sürdürülürken **ortaya çıkan sorunlar** da hasta ile birlikte değerlendirilir ve çözümler bulunur. Örneğin iş değişikliği, adres değişikliği, karşılaştığı güçlükler, vb. Gerekirse gözetmen değişikliği, ilaç içirme yeri değişikliği yapılabilir.
- 5.** Aylık kontroller, yukarıda belirtildiği şekilde VSD'de yapılır.
- 6. Denetim:** Her hasta için uygulanan DGT, zaman zaman denetlenir. Dispanserde ve sağlık ocağında hem hasta hem de gözetimi yapan kişi ile görüşülür. Evde uygulama yapılıyor ise, ani ev ziyaretleri ile ilaç sayımı ve çizelge kontrolü yapılır.
- 7. Sonlandırma:** Tedavi tamamlanınca hastanın son balgamı alınır, filmi çekilir.

Tablo IV. Gözetimli tedavi uygulamada görev alabilecek kişiler.

| Tedavi yeri | Gözetimi yapan kişi |
|--------------------|---|
| Dispanser | Doktor, hemşire, sağlık memuru |
| Sağlık ocağı | Doktor, hemşire, sağlık memuru, hizmetli |
| Sağlık evi | Ebe |
| Diğer kurumlar | Sağlık memuru, infaz koruma memuru, doktor sekreteri, kasiyer, iğneci, bakkal, eczacı kalfası, öğretmen, muhtar, asker, köy bekçisi, imam, hasta bakıcı |
| Ev | Eş, çocuk, anne, baba, gelin, kardeş, torun, bakıcı, komşu |

DGT UYGULAMADA ÖNCELİKLİ DURUMLAR⁽⁹³⁾

1. Çocuklar ve adölesanlar;
2. Aşağıda sayılan özellikleri olan hastalar:

- * Yayma pozitif akciğer TB
- * Tedavi başarısızlığı
- * İlaç direnci
- * Nüks
- * Önceden TB tedavisi ya da koruyucu tedavi almışlar
- * Önceden ya da bugün madde bağımlılığı olanlar
- * Psikiyatrik hastalıklar
- * Bellek bozukluğu olan hasta
- * Daha önce tedavi uyumsuzluğu olması
- * HIV enfeksiyonu

DGT UYGULANAMAYAN HASTALAR:

Çok az sayıda da olsa bazı hastalarda DGT uygulanamayabilir. Bu hastalar için sağlıklı bir takip sistemi kurulmalıdır.

Hastalara ilaçları en fazla birer aylık miktarlarda verilmelidir. Her gelişinde hastada bulunan Hasta Bilgi Kartına (TB-19), kontrole geleceği bir sonraki tarih yazılır. Dispanserde bütün hastaların hangi gün kontrole geleceklerini takip etmeyi sağlayacak, ayın günlerine göre Tedavi Takip Kartlarının (TB-07) yerleştirilebileceği bir kart dolabı oluşturulur (iki sıra herbiri 31 bölmeli bir dolap). Dispanser hemşiresi, ilaçların bitmesine 2-3 gün kala kontrole gelmelerini hastalara telefonla hatırlatır. İlaç kartındaki bilgilere göre, ilacın biteceği gün hala kontrole gelmemiş olan hastanın evi, o gün, hemşire tarafından ziyaret edilir. Ziyaret imkanı yoksa telefonla hastaya ulaşıp davet yapılır. Ziyaret yapılamayan ya da telefonla ulaşılamayan hastalara davet mektubu yazılır. [Davete uymayan hastaların dispansere getirilebilmesi için kolluk kuvvetlerinden yardım istenebilir. (Umumi Hıfzıssıhha Kanunu Madde 69) Fakat bu en son başvurulacak bir yöntemdir. Bu durumda da amacımız hastayı tedavi etmek olduğu için ona saygılı ve özenli davranmalıyız.]

Ülkemizde, hastaların tedaviye ara vermemeleri için ne yapabiliriz?

- * **İyi eğitim:** Bir hastaya yönelik en iyi eğitim, hastaya hastalığını bir hekimin anlatmasıdır. Hekimin söylediklerinin hasta tarafından dinlenmesi için hastaya zaman ayırmak, hastayı dinlemek ve hekim-hasta ilişkisinin kurulması gereklidir. Hastanın eğitiminde kendi yaşadıklarının rolü önemlidir. Hastanede yatan hastalarda ilaçların içilmesine hemşirenin bizzat nezaret etmesi, ilacın önemini öğretmek bakımından önemlidir. Hastanede yattığı sürece hastaya hastalığı, tedavisi ve dispanserde takibinin önemi anlatılmalıdır. Dispanserde tedavisi başlanan hastalara da bizzat dispanser hekimi tarafından bu bilgiler verilmelidir. Bu eğitimlerin hastaya ailesi ile birlikte verilmesinin çok daha yararlı olduğu görülmüştür.
- * **Aile bireylerinden birisini görevlendirmek:** Hastanın tedavisini aile bireylerinden birisine emanet etmek çok etkilidir.
- * **Tedavi boyunca hastayı ödüllendirme, sosyal ve ekonomik destek sağlamak:** Verem savaş derneklerinin verem savaşına yapabilecekleri en önemli destek budur. Derneğin sağlayacağı ekonomik destekler, tedaviyi tamamlama amacıyla kullanılmalıdır.
- * **Ev ziyareti** yapmak ve hastayı evinde değerlendirmek, hasta ve ailesi ile iyi ilişkiler kurmak, ziyaretçi hemşirenin yapması gereken önemli bir iştir. Bu işi, sağlık ocağı personeli de yapabilir. Bu ziyaretlere doktorların katılması etkinliği artırır. Verem Savaş Dispanseri personeli ile sağlık ocağı personelinin yakın bir işbirliği içine girmeleri bu bakımdan yararlı olacaktır. Ev ziyaretleri konusunda, bölgesel özellikler dikkate alınmalıdır. Bazı bölgelerde, insanlar evlerinde ziyaret edilmeyi istememektedirler. Prensipte olarak, hasta ile iletişim kurmadan, haber vermeden ev ziyareti yapmamak yerinde olur.

Uyumsuz hastalar, DGT bölümünde anlatıldığı gibi zorunlu yatış yoluyla tedavi edilmelidirler.

D3. TEDAVİNİN SONLANDIRILMASI

Neden tedavi sonuçlarını raporlamak gerekir? 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. Bir ülkedeki tüberkülozun kontrolünde tedavi başarısı bu kadar önemli ise, bunun ölçülmesi gerekir; bunun da tek yolu tedavi sonuçlarının raporlanmasıdır.

Tedavi sonuçları raporlanırken, belli bir süre içinde tedavisi başlanan hastalar esas alınarak (kohort) bunların tedavi sonuçları raporlanmalıdır. Üç aylık dönemler halinde tedaviye alınan hastaların bir yıl sonra tedavi sonuçları belirlenir. Yıllık raporlamada ise, birinci yıl içinde tedavisi başlanan hastaların 12 ay sonundaki tedavi sonuçlarının üçüncü yılda raporlanması önerilmektedir. Bu, bir Verem Savaş Dispanseri için, bir il için ya da bütün ülke için düşünülebilir. DSÖ, bütün ülkelerin ve dünya toplamının tüberküloz tedavi sonuçlarını, yıllık raporlarında bu şekilde sunmaktadır.

Örneğin, 1995 yılında tedavisi başlanan tüm hastaların sonuçları, 1997 yılında raporlanmaktadır. Çünkü, 1995 yılı Ocak ayında tedavisi başlanan bir hastanın tedavi sonuçları 1996 yılı Ocak ayında, 1995 yılı Aralık ayında tedavisi başlananın sonuçları 1996 yılının Aralık ayında belli olacaktır. Böylece 1995 yılında tedavisi başlanan hastaların tedavi sonuçları 1997 yılında raporlanacaktır.

Tablo V. Tedavi sonuçlarının raporlanmasında kullanılan terimler.

| TÜRKİYE’DE BU KILAVUZDAN ÖNCE KULLANILAN TERİMLER | DSÖ, IUATLD, ÖNERİSİ (48,50) ve BU KILAVUZDA KULLANILAN TERİMLER |
|---|---|
| İlaçsız kontrol | Kür |
| | Tedaviyi tamamlama |
| Başka hastalık | (TB değil) |
| Baştan inaktif | |
| Akıbeti meçhule ayrılan | Tedaviyi terk |
| İşbirliği yapmayan | |
| Ölüm | Ölüm |
| Nakil giden | Nakil giden |
| Başka yerde tedavi | (VSD’nin) izlediği hastalardır. Tedavi sonucunu VSD’leri bildirir. |
| Hastaneye yatan | |
| - | Tedavi başarısızlığı |
| Halen tedavisi devam eden | [12 aydan uzun süre tedavi gereken (örneğin ÇİD-TB) olgular, halen tedaviyi sürdürüyorlarsa.] |

Tedavi sonuçlarının raporlanmasında kullanılan tanımlar:

TB verilerini karşılaştırabilmek için standart terimler kullanılır. Tedavi sonuçları da bugün bütün dünya ülkelerinde benzer bir terminoloji ile raporlanmaktadır. Ülkemizde de DSÖ ve IUATLD tarafından önerilen (48,50) altı temel tedavi sonucu tanımı aşağıda sıralanmıştır.

a. Kür: Başlangıçta balgam yayması pozitif hastada, birisi tedavinin idame döneminde diğeri tedavinin tamamlandığı sırada olmak üzere en az iki kez mikroskopiyle balgam negatifliğinin gösterilmesidir. (Bu tanımda, tedavisi başarıyla sonlandırılmış bir hastada tedaviyi tamamlarken bakteriyolojik olarak negatiflik gösterilmiş olması esas alınmıştır. Böylece hastanın bakteriyolojik olarak iyileştiği kesinleştirilmektedir.)

b. Tedaviyi tamamlama: Başlangıçta yayma pozitif ya da negatif olsun, tüberküloz tedavisi sonunda balgam incelemesi yapılamadığı halde, klinik ve radyolojik bulguları ile başarılı kabul edilerek tedavinin sonlandırılmasıdır. Akciğer dışı TB (AD-TB) olgularında tedavi sonucu başarılı ise bu gruba eklenir.

Tedavi Başarısı: Kür ve tedaviyi tamamlama toplamı, tedavi başarısı olarak adlandırılır.

c. Ölüm: Tedavi sırasında bir tüberküloz hastasının ölmesidir. Hasta, tüberkülozdan ya da tüberküloz dışı bir nedenle ölmüş olabilir. Her iki durumda da bu ölüm tüberküloz hastasının kayıtlarına, yani tedavi sonuçlarının raporlanmasına ölüm olarak girecektir. Eğer hasta hiç tedavi almadan ölmüş bir TB olgusu ise, kayda geçirilir ve tedavi sonucu “ölüm” olarak yazılır.

d. Tedavi başarısızlığı: Tedavisinin 5 ya da 6. ayında hastanın balgam yayma pozitifliğinin saptanmasıdır. Pozitiflik tedavi süresince devam edebilir ya da negatifleşir ve yeniden pozitifleşebilir.

Daha önceki kayıt sistemimizde bu tedavi sonucu yoktu. Daha önceki raporlamada kullanılan “tedavisi devam eden hastalar” kavramı uygulamada aynı ilaçların uzun yıllar kullanılmasına neden olmaktadır. Kayıt sistemimizde de yanlışlıklara neden oluyordu. Yeni raporlama sisteminde en geç 12 ay içinde tedavi sonucu belirlenecektir. Aynı hastanın başka bir olgu tanımı altında yeniden kayda alınarak yeni bir tedaviyi sürdürmesi mümkündür. Ama önceki olgu tanımı altında tedavisini sürdürmesi sözkonusu değildir.

Tedavi başarısızlığı ile ilgili bir değerlendirme için bakınız sayfa 46.

e. Tedaviyi terk: Tedavisi sırasında bir hastanın iki ay ya da daha uzun süre ile ilaçlarını almamasıdır. (Bu grup, bu kılavuzdan önce kullandığımız kayıt sisteminde akıbeti meçhule ayrılan ve işbirliği yapmayan hastalar olarak tanımlanıyordu.)

f. Nakil giden: Hastanın başka bir dispanser bölgesine gitmesi nedeniyle tedavi sonuçlarının bilinmemesi durumudur. Bu grup hastaların tedavi sonuçlarını nakil gittiği dispanser bildirecektir.

TB değil: Tedavi başlanmış fakat başka hastalık saptanmış ve TB olmadığı anlaşılmış hastalarda tedavi sonuçları ile tedaviye alınanların rakamlarını karşılaştırmada kullanılacaktır. Bu tanıma giren hastalar kohorttan çıkarılacaktır.

Tedavisi devam eden: Tedavi sonuçlarının bildirildiği tarihte, hastanın kayda alındığı dönemde başlanan tedavisi sürüyorsa bu grupta ele alınır. Bu bilgi, formun altına gerekçesi ile birlikte yazılır. Örneğin, aşırıduyarlılık nedeniyle İNH ve RİF kullanılmayan bir hasta ya da ÇİD-TB nedeniyle 12 aydan uzun süreli tedavi verilen bir hasta olabilir.

Hastanın nakil işlemleri:

Verem Savaş Dispanserinde kayıtlı tüberküloz hastası nakledileceği zaman:

- * Hastaya, TB Bilgi Formu (TB-17) doldurulur ve gideceği dispanserin adresi ile birlikte verilir.
- * Hasta, gittiği yerdeki dispansere ulaşınca, ilk dispanserindeki dosyası resmi yazıyla istenir.
- * Hasta dosyaları yalnızca resmi talep üzerine posta ile nakledilir. Dosyasının fotokopi ile çoğaltılmış bir kopyası alıkonulur.

- * Nakil alan dispanser de dosyası ile birlikte nakil aldığı hastayı “nakil gelen” olarak kaydeder. Tedaviye kaldığı yerden (ara vermişse uygun şekilde) devam eder. Tedavi sonucunu bildirir.

“Yeniden tedavi”ye alınan olgular kayıtlarda nasıl bildirilecektir?

Tedavisi başarısız kalan bir hastanın (5. ya da 6. ayda balgam pozitifliği süren hastanın) tedavisi kesilmeden uzmanlaşmış bir merkeze sevk edilir. Bu merkezde tedavi başarısızlığı kararına varılırsa dispanserdeki dosyasına “tedavi başarısızlığı” olarak sonuç kaydedilir. Bu hastaların uzman bir merkezde yeniden tedavisi başlandıktan sonra dispanser gözetiminde tedavisi için taburcu edildiklerinde, artık “yeni olgu” değil, “tedavisi başarısız olgu” grubunda yeniden kaydedilecektir. Yeni bir dosya açılacak, yeni ve eski dosyaları birlikte saklanacaktır.

Başka yerde tedavi gören hastalar

Hastaya bir kurum ya da doktorda tanı konularak tedaviye başlanmışsa, tanıyı koyan hekim tarafından il sağlık müdürlüğüne yazılı olarak bildirim yapılır.

İl sağlık müdürlüğü (verem savaşı il koordinatörlüğü) bu bildirimini kayda alır ve bölge VSD’ye bildirir. Adres/tefonyanlı ise tedavi başlayan yerden bir hafta içinde doğrusu öğrenilir. Bölge VSD, hastayı telefonla dispansere çağırır. Yüzyüze görüşme talebinde bulunur. Hasta, dispanserde izlenmeyi reddederse, tedavisini hangi doktorun sürdüreceği öğrenilir. Doktoruna telefonla sorularak bu bilgi doğrulanır. Bu durum, bir yazı ile verem savaşı il koordinatörüne bildirilir.

Verem savaşı il koordinatörü, hastayı tedavi eden doktora, pullu bir boş zarf da içeren bir mektupla TB Bilgi Formunu gönderir ve bir hafta içinde doldurup göndermesini ister. Bu isteğini, sağlık müdürlüğünün yazısı ile yapar.

Doldurulmuş olan bu form verem savaşı il koordinatörlüğüne ulaştınca, hastanın dosyası bu form içeriğine göre doldurulur. İl koordinatörü arşivi kaydına alınır. Form, hasta dosyasında saklanır.

Verem savaşı il koordinatörü, tedavi başlangıç tarihine göre ayda bir telefon ile doktordan aldığı bilgileri dosyaya işler. Tedavi sonlandırılmasında da tekrar TB Bilgi Formunu göndererek doldurulduktan sonra geri yollanmasını ister.

D4. ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ

GEBELER

Tüberküloz tanısı alan gebelere en kısa sürede tedavi başlanmalıdır. Streptomisin kullanılması kontrendikedir. Pirazinamidin bebeğe etkilerinin iyi bilinmediği belirtiliyorsa da Dünya Sağlık Örgütü tedavide pirazinamidi de güvenli bir ilaç olarak önermektedir (48). Ülkemizde ilaç direnci olasılığının yüksek oluşu nedeniyle İNH, RİF, PZA ve EMB içeren rejimle 6 aylık tedavi yeterlidir. Eğer PZA kullanılmazsa HRE ile 9 ay tedavi yapılır. İzonyazid alan gebelerin günde 10 mg pridoksin (B6 vitamini) kullanmaları önerilir.

EMZİREN KADINLAR

Bütün ilaçlar emniyetli bir şekilde kullanılabilir. Tüberküloz ilaçları anne sütünde düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bebeğe toksik etkisi olmadığı gibi koruyucu etkisi de bulunmamaktadır. Annenin maske takarak bebeğini emzirmeyi sürdürmesi önerilir. Anne ve bebek birarada kalabilirler.

TB’lu anneden doğan bebeklerde konjenital TB hastalığı araştırılır (TCT, akciğer filmi, lomber ponksiyon, kültürler). Plasentanın incelenmesi de önerilmektedir. Bebek hasta ise

tedavi verilir. Hasta değilse koruyucu tedavi başlanır. Üç ay sonra bebek yeniden TB yönünden araştırılır. Hasta ise tedavi verilir, değilse ilaçla koruma 6 aya tamamlanır. 6 ay sonra TCT yapılır. Test negatif ise BCG yapılır. Test pozitifleşmiş ise hiçbir şey yapılmaz. Bebekle karşılaştığı durumlarda anne maske takar.

ORAL KONTRASEPTİF KULLANAN KADINLAR

Rifampisin oral kontraseptifin etkisini azaltır. Bu nedenle, ya başka bir aile planlaması yöntemi kullanması, ya da östrojeni yüksek (50 mikrogram) olan bir kontraseptif kullanması söylenir.

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI OLANLAR (Hastanede tedavi edilmesi önerilir)

Hastanın tedavisini garantileyen bir rejim uygulanması esastır. Eğer karaciğer rezervi iyi ise (albümin, kolesterol, protrombin zamanının normal oluşu) hastaya standart tedavi başlanıp yakından izlenmesi önerilir. Bu grup hastalar içinde, karaciğer enzimlerinde ya da bilirubinde hafif yükselmeler olan olgular, örneğin milier TB ya da alkol kullanan bir hasta da olabilir.

Eğer karaciğer rezervi iyi değilse, hasta uzman bir merkeze gönderilmelidir; hastaya hepatotoksik olan HRZ ilaçlarının verilmesi riskler doğurabilir.

BÖBREK YETMEZLİĞİ OLANLAR (Hastanede tedavi edilir)

HRZ hemen tümüyle karaciğerden atılır. Bu nedenle genellikle böbrek yetmezliğinde kullanılmalarında sorun olmaz. Fakat, son yıllarda böbrek yetmezliği olanlarda, kreatinin klirensine (CCr) ve diyalize girme durumlarına göre ilaçların dozları ve veriliş aralıkları yeniden düzenlenmektedir. Daha önce kreatinin klirensinin 50 ml/dk üstünde oluşu, 10-50 arasında ve 10 ml/dk altında oluşuna göre ilaçların doz aralıkları ve dozlarda değişiklik yapıyordu. Amerikan Toraks Derneği tarafından yayımlanan son tüberküloz tedavisi önerisinde ise dozları azaltmak yerine doz aralıklarını artırmak önerilmiştir (93). Tolere edebildikleri sürece standart dozlar verilir:

- * Kreatinin klirensi düşük, fakat 30 ml/dk üzerinde ise standart tedavi sürdürülür; toksisiteden kaçınmak için serum kreatinin ölçümleri yapılması gerekir.
- * Kreatinin klirensi 30 ml/dk'dan az olanlar ve hemodiyaliz alanlar aynı şekilde tedavi edilmelidirler:

İNH, RİF normal dozda, günlük verilebilir (tedavi dozları ve sıklığı değiştirilmez); diyaliz günlerindeki dozlar diyalizden sonra verilir.

PZA (MZA), EMB, SM günlük verilmez, haftada iki ya da üç doz ve diyalizden sonra verilir; EMB 15-25 ml/kg, SM 12-15 mg/kg doz verilir (93,94).

- * Periton diyalizi yapılan hastalar için veri yoktur. Hemodiyaliz verilen hastalar gibi tedavi uygulanması önerilmiştir.

Hastalara hemodiyalizden hemen sonra ilaçlarını içirmek, DGT'yi kolaylaştıracaktır. Ayrıca, bu hastalarda diyabetes mellitus ve mide sorunları olabilir; emilimi etkileyebilir. Ek ilaçlar kullanılıyorsa, ilaç etkileşimleri olabilir.

SİLİKOTÜBERKÜLOZ

Silikotüberkülozda tedavi süresinin 2 ay daha uzatılması ile nüks oranlarında düşüş olmaktadır. Tedavide İNH, RİF, PZA, SM ile başlayıp, idamede İNH ve RİF kullanılan rejim ile 6 aylık tedavide %22, 8 aylık tedavi ile %6-7 nüks görülmüştür (95). Başka bir çalışmada 9 aylık tedavi bu grup hastalarda başarılı sonuç vermiştir (96). Bu nedenle silikotüberkülozda tedavi süresinin 9 ay olması önerilir.

İLAÇLARDAN BİRİNİN / BİRKAÇININ KULLANILMADIĞI DURUMLAR:

Tüberküloz tedavisinde yan etki, ilaç direnci ya da başka nedenle ilaçlardan birini ya da birkaçını kullanamazsak tedavi rejiminin ve süresinin ne olması gerektiği konusunda, araştırmalarla varılan sonuçlara dayanarak aşağıdaki öneriler sunulabilir (bu konuda uzmanlaşmış merkeze danışmak daha yararlı olabilir).

INH tedavide yoksa: Bu durumda, günümüzde 6 aylık tedavinin yeterli olmayacağı kabul edilmektedir (43,93); 9-12 ay tedavi önerileri vardır (97); Türkiye'de 9 ay tedavi önerilir.

RİF tedavide yoksa: Başlangıç ve idame döneminde RİF hiç kullanılmazsa tedavinin süresi en az 12 aydır; bu sürenin 18 ay olması yönünde uzman önerileri de vardır (97-99).

PZA tedavide yoksa: Sterilizan aktivitenin yokluğu nedeniyle kabul edilen en kısa süre 9 aydır (98).

RİF ve PZA tedavide yoksa: bu hastalarda tedavi süresinin en az 18 ay olması gereklidir (98).

TEDAVİYE YANITI GEÇ OLAN VE KAVİTELİ HASTALAR

Amerika'da yürütülen USPHS 22. TB tedavi araştırmasında, idame döneminde haftada iki kez İNH ve RİF verilen olgularda nüks oranlarını artıran unsurlar değerlendirilmiştir. Nüks oranları başlangıçta sadece kavitesi olan hastalarda %4,7, sadece tedavinin ikinci ayında kültürü pozitif olan hastalarda %5,9 bulunurken, bu iki unsurun da olmadığı hastalarda nüks oranı %1,7, bu iki unsurun birarada bulunduğu hastalarda nüks oranı %20,8 bulunmuştur (Tablo VI) (100). Bu sonuçlarla, ATS, CDC ve Amerika'nın Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, kaviteli ve tedavinin ikinci ayında kültür pozitif olan olgular için (idame dönemindeki İNH ve RİF kullanım süresini uzatarak) toplam 9 ay tedavi önermiştir. Gerekçe olarak da silikotüberkülozlu hastalarda tedavi süresinin 6 aydan 8 aya çıkarılmasıyla nüks oranlarının düşüşü gösterilmiştir. Sadece kavitesi olan ya da sadece ikinci ayda kültürü pozitif olan olgular için tedavi süresini uzatmak yönündeki kararın, herbir hastaya özel verilmesi önerilmiştir (93).

Tablo VI. İdame döneminde İNH ve RİF verilen HIV negatif hastalarda NÜKS ORANI

| | | İkinci ayda kültür* | |
|--------|-----|---------------------|------------|
| | | Pozitif | Negatif |
| Kavite | Var | %20,8 (48) | %4,7 (150) |
| | Yok | %5,9 (17) | %1,7 (181) |

*Parantez içinde tedaviyi tamamlayıp nüks için değerlendirilen hasta sayıları verilmiştir.

TEDAVİSİNİ AKSATAN HASTALAR

Ülkemizde Verem Savaşı Dispanserlerinin kayıtları incelendiğinde, ya da Verem Savaş Dispanseri kaynaklı yayımlar tarandığında, hastaların önemli bir kısmının tedavilerini düzenli sürdürmedikleri görülmektedir. Hastalar, tedavilerine 3-5 gün ara verebildikleri gibi, 15-20 gün ve daha uzun süreler de ara verebilmektedirler. İki aydan kısa süre ile ara vermiş yeni hastalar, başlangıçtaki olgu sınıflaması içinde tedaviye devam ederler. İki ay ya da daha fazla süre tedaviye ara veren yeni hastaların tedavisi sonlandırılır, "tedaviyi terk" olarak tedavi sonucu kaydedilir ve hasta bulununca, "tedaviyi terkten dönen" hasta olarak yeni bir tedavi grubuna alınır ve yeni bir tedavi başlanır.

Tedavisini aksatmış bir hastada eğer DGT uygulanmıyorsa, hastanın DGT programına alınması uygun olacaktır. Bu arada, hastanın önceki tedavisine, ara verme süresine ve yayma sonucuna göre tedaviye nasıl devam etmek gerektiği konusunda alttaki Tablo VII'dan yararlanılabilir.

Tablo VII. Tedavisini aksatan yeni, nüks ve tedaviyi terkten dönen olgulara yaklaşım
(kaynak 101'den uyarlanmıştır.)

| Tedavi süresi | Ara verme süresi | Önerilen Tedavi (DGT UYGULAMAYA BAŞLA) |
|---------------|------------------|---|
| Süre önemsiz | <2 hafta | Tedaviye devam et (ara verme süresini tedaviye ekle) |
| ≤2 ay | 2-8 hafta | Tedaviye yeniden başla |
| >2 ay | 2-8 hafta | Yayma negatif ise tedaviye devam et, ara verme süresini ekle Yayma pozitif ise aynı tedaviye yeniden başla |
| Süre önemsiz | >8 hafta | Tedaviyi terkten dönen olarak yeniden kaydet ve tedaviyi terkten dönen hasta olarak değerlendirerek tedavisine başla (bkz. Tedavi şeması, sayfa 26) |

Tedavisini aksatmış hastada bütün tedavi doğrudan gözetimli olarak yürütülür. Tekrar ara vermesi ya da ilaç içmeye gelmemesi durumunda güvenli bir tedavi merkezinde tedaviye alınır.

TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI:

Tedavi başarısızlığı olan olgular uzman bir tüberküloz merkezine gönderilmelidir.

Tedavi başarısızlığı olan akciğer tüberkülozuna DSÖ, beş majör ilaçla yeniden tedavi önermiştir. Bu öneride bulunurken, duyarlılık testi yaparak bireysel tedavi uygulayamayan ülkeler için bunu önerdiğini belirtmektedir. Ülkemizde ise tedavi başarısızlığı olan yayma-pozitif hastalar, kronik olgular bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde ikinci-grup ilaçlarla tedavi edilir.

Konuyu biraz geniş ele almak için aşağıdaki notlar eklenmiştir.

- * Tedavi başarısızlığı kararının doğru verilmesi önemlidir.
- * Hasta ilaçlarını düzenli kullanmamışsa ya da yeterli süre kullanmamışsa öncelikle bunu açıklığa kavuşturmak önemlidir. Bu durumda tedavi başarısızlığı değil, yetersiz ve düzensiz tedavi öncelikle düşünülmelidir. Tedavisi DGT ile verilmiş bir hastada tedavi başarısızlığı kararı daha kolay verilebilir.
- * **Hastanın kliniği ve radyolojisi düzeliyorsa, tedavi başarısızlığı tanısının kültür ile kesinleştirilmesi gerekmektedir.** Mikroskopi pozitifliği sürdüğü halde kültürler negatifleşebilir. Başarılı tedaviye ve kültürlerin negatifleşmesine karşın bazı hastalarda, özellikle yaygın ve kaviteli hastalarda beşinci ayda hala yayma pozitifliği sürebilmektedir (102-104).
- * Hasta ilaçlarını düzenli kullanmışsa ve altı ay tedaviye karşın hala basil pozitif ise ve iyileşmemişse, bu hastaya aynı ilaçları tekrar vermekle tedavinin başarılı olması olasılığı düşüktür. Tedavinin bu ilaçlarla başarısız kalmasının en büyük nedeni, bu ilaçlara direnç gelişmiş olmasıdır. Tedavinin aynı ilaçlarla sürdürülmesi, iyileşmeyen bir hastada, lezyonların ilerlemesine, yeni ilaç direnci gelişimine ve sonraki tedavilerin çok daha güçleşmesine neden olmaktadır. İyileşmeyen hasta bulaştırıcılığını sürdürmektedir (105).
- * Kullandığı rejime ilaç eklemek ise ciddi bir hekim hatasıdır. Kullanmış olduğu ilaçlara direnç gelişmişse, eklenecek bu ilaçlara da direnç gelişecektir. Bu nedenle, hastada, kür sağlayacak yeni bir tedavi rejiminin oluşturulması ve DGT ile yeterli süre sürdürülmesi gereklidir.

- * Hastanın hem değerlendirilmesi için hem de tedavisinin planlanması için uzmanlaşmış bir merkeze sevki gerekir. Sevk işlemi sırasında kullanmakta olduğu ilaçlara aynen devam etmesi istenmelidir.

İLACA DİRENÇLİ TB

Tüberkülozda ilaç direnci, mutasyonlarla oluşur. Doğal suşlardaki direnç oranları son derece düşüktür. Kötü tedavi (tek ilaçla tedavi, yetersiz ilaç kombinasyonları ile tedavi ve tedaviye aralar vermek) ile ilaç direnci gelişmektedir (106).

İlaca dirençli TB, ülkemiz için bir sorundur. Ülkemizde ikinci grup TB ilaçları da bulunmaktadır ve kullanılmaktadır. İlaç direnci olan olguların tedavilerinin başarıyla yapıldığı merkezler vardır; bunun yanında diğer kurumlarda hatalı uygulamalar da yapılabilmektedir. İlaç direnci olan olguların tedavisinin verem savaşı programı çerçevesinde sistematik olarak ele alınması gereklidir.

DGTS stratejisinin, ilaç direnci olan ülkelerdeki uygulaması, DGTS-Artı olarak adlandırılmaktadır. DGTS-Artı, DGTS stratejisine ek olarak ilaç duyarlılık testlerini, ikinci grup TB ilaçlarının düzenli temini ve dağıtımını, ilaç direnci olan hastaların program çerçevesinde tedavisini, kayıt ve değerlendirmesini içermektedir.

Ülkemizde ilaç direnci olan olguların tedavisinin bir program çerçevesinde ele alınması, doğru yaklaşımların uygulanmasını sağlayacaktır. TB tedavisindeki temel ilkeler ilaca dirençli TB hastalarında da geçerlidir. En önemli konu, kür sağlayıcı bir tedavi rejimine başlayıp gözetimli olarak sürdürmek ve hastayı iyi izlemektir.

Herhangi bir TB hastasında kür sağlayacak rejim konusunda şüphe varsa, hastaya zarar vermemek için uzmanlaşmış bir merkeze sevk etmek en uygun davranış olacaktır. İkinci grup ilaçlarla tedavi, hastanın iyileşmesi, kür sağlanması için son şansıdır. Bu nedenle yanlış tedaviler ölüme neden olabilir. **Dirençli hastaların tedavi kararlarını, uzmanlaşmış merkezlere bırakmamız gereklidir. Dirençli TB hastalarının tedavilerinin gözetimli olarak yürütülmesi gereklidir.** Bunun için, bu hastaların tedavisine başlayan ve kontrollerini yapan kurumlar ile ilgili dispanserler arasında çok sıkı bir işbirliği gereklidir.

İkinci grup ilaçlarla tedaviye alınan hastaların tedavileri, hasta taburcu olduktan sonra mutlaka VSD tarafından DGT ile verilmelidir. Hastaların kontrolleri ve tıbbi karar değişiklikleri tedaviye başlayan uzmanlaşmış merkezlerde yapılmalıdır.

Tablo VIII. İlaç direnci ile ilgili tanımlar (12)

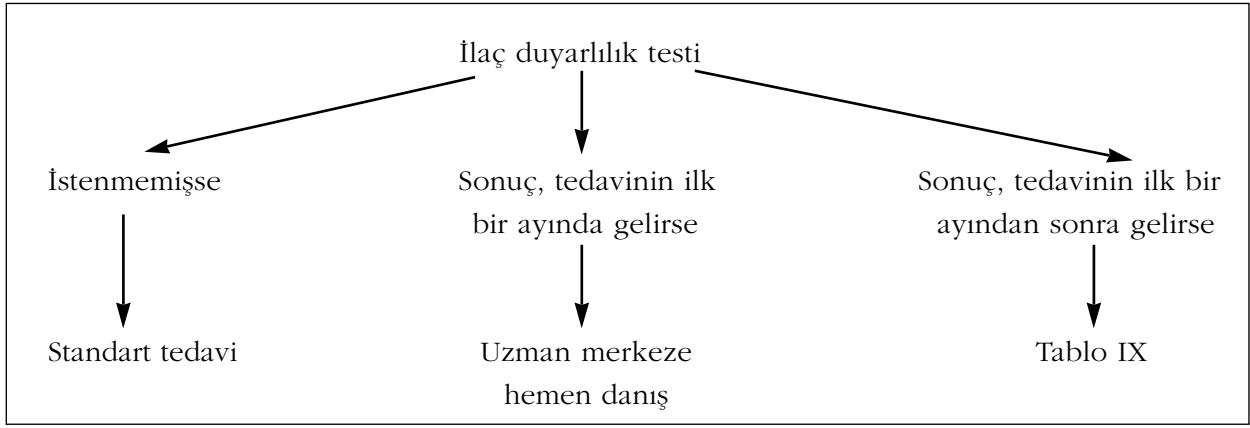
| | |
|---|--|
| İlaca dirençli olgu | En az bir tüberküloz ilacına dirençli basille hastalanmış olgu |
| Yeni olgularda ilaç direnci (önceki adlandırması, primer ilaç direnci) | Yeni olguda, yani daha önce tüberküloz ilacı kullanmamış ya da bir aydan daha az süre kullanmış hastada görülen ilaç direnci |
| Tedavi almış olgularda ilaç direnci (önceki adlandırması, edinsel ya da sekonder ilaç direnci) | Hastanın daha önce bir aydan uzun süre kullanmış olduğu ilaca karşı saptanan dirençtir. (Tedaviden önce duyarlılık testi yapılmamışsa, bu ilaç direncinin en baştan mı var olduğu, yoksa tedavi sırasında mı geliştiği bilinemez.) |
| Çok -ilaca direnç (ÇİD) (İngilizce'de "multi-drug resistance: MDR"): | Hem izoniyazide hem de rifampisine direnç olmasıdır. Birlikte başka ilaç direnci olabilir, olmayabilir. |

Tedaviye başlamadan ilaç direnci şüphesi uyandıran özellikler:

- 1) Dirençli TB olan bir hasta ile temas öyküsü olması,
- 2) Önceden tedavi görmüş (nüks, terk, kronik, tedavisi başarısız) bir hasta ile temas öyküsü
- 3) Eski tedavi öyküsü (nüks, tedaviyi terk)
- 4) Önceki tedavisinin (tedavilerinin) başarısız olması,
- 5) Düzensiz tedavi almış olması.

YENİ OLGULARDA İLAÇ DUYARLILIK TESTİ SONUÇLARINA GÖRE TEDAVİ:

Şekil 4. İlaç duyarlılık testi sonuçlarına göre tedavi yaklaşımı.



İlaç duyarlılık testi istenmeyen hasta:

[2 ay HRZE / 4 ay HR] ya da [2 ay HRZS / 4 ay HR] (idame tedavisine geçiş için yaymada ARB negatifleşmesi gereklidir).

İlaç duyarlılık testinin sonucu ilk bir ayda raporlananlar

İlaç duyarlılık testi sonucu, tedaviye başlarken hazır olan ya da ilk bir ayda rapor edilen hastalarda eğer en az RİF direnci varsa, tedavisi devam ederken hastanın uzmanlaşmış bir merkeze danışılması uygundur.

İlaç duyarlılık testi bir aydan sonra gelen hasta (Tablo IX'a bakınız):

HRZE ya da HRZS tedavisini (başlangıç dönemini) duyarlılık testi sonuçları gelene kadar sürdür (bu süre en fazla 3 aydır). Yayma ile ARB negatifleşmeden idame dönemine geçmemek gereklidir.

Tablo IX. İlaç direnci bir aydan sonra gelen yeni hastalarda tedavi yaklaşımı.

| Sıra no | Dirençli olduğu ilaçlar* | İdame tedavisi** | Toplam tedavi süresi | Diğer yapılacaklar |
|---------|---------------------------|---|----------------------|---|
| 1 | Duyarlı | HR | 6 ay | - |
| 2 | H (a) | HRE | 9 ay | - |
| 3 | E (b) | HR | 6 ay | - |
| 4 | S (c) | HR | 6 ay | - |
| 5 | ES (d) | HR | 6 ay | - |
| 6 | HE (e) | HRZE | 9 ay | - |
| 7 | R (f) | HRZE ile 6 aya tamamlayıp, HZE ile devam edilecek | 12-18 ay | Hasta aylık yakın izleme alınır, klinik kötüleşme, bakteriyolojik pozitiflik olursa özel merkeze danışılır. |
| 8 | RE (g) | | | |
| 9 | RS (h) | | | |
| 10 | HR (ÇİD) (i) | HRZE | Özel merkeze danış | Tedavi aynı şekilde sürdürülüyorsa toplam tedavi süresi 12-18 aydır ve hasta aylık yakın izleme alınır; klinik kötüleşme, bakteriyolojik pozitiflik durumunda özel merkeze sevk edilir. |
| 11 | HR + diğer ilaç (ÇİD) (j) | | | |

* Parantez içinde verilen harfler, önerinin dayanaklarını ve kaynaklarını tartışmak içindir, aşağıda bunlar tartışılmıştır.

** Türkiye için yapılan önerilerde laboratuvarların ilaç duyarlılık test sonuçlarının güvenilirliği konusundaki bilgiler nedeniyle **dirençli olduğu saptanan ilacın kesilmemesi** önerilmiştir.

(a) BMRC tarafından 1970'li yıllar ve 1980'li yılların başında yapılan çalışmalara dayanarak İNH direncinde standart tedavinin yeterli olduğu belirtilmiştir (57,59,107,108). Sadece İNH direnci olan TB'un tedavisinde, 6 aylık HRZE ya da S içeren rejimin etkili olduğu gösterilmiştir (109,110). ATS önerisinde, dört ilaçlı tedavi sırasında İNH direnci saptanırsa, H tedaviden çıkarılır ve diğer üç ilaçla tedavi 6 ay sürdürülür. Sadece H dirençli TB aynı zamanda 12 ay RE ile tedavi edilebilir (111). BTS, eğer H direnci tedavi öncesi biliniyorsa, tedavide 2 ay RZES / 7 ay RE önermektedir (99). Eğer tedavi sırasında öğrenilirse 2 ay RZE / 10 ay RE önermektedir. Türkiye için yapılan öneride ATS ve BTS uzman görüşleri de dikkate alınmış, daha yüksek güvenliği olan bir yaklaşım benimsenmiştir. İdame döneminde de RZE kullanılması durumunda toplam 6 ay tedavi de yeterli olabilir (93).

(b) (c) (d) durumlarında (S, E, ES direnci varlığında) başlangıçta HRZ içeren bir tedavi uygulandığı için, standart tedavi yeterlidir.

(e) E direnci seyrek görülür. HE direncinin birlikte varlığı halinde idame döneminde etkili iki ilacı, RZ'yi içeren HRZ tedavisinin sürdürülmesi önerilmiştir. Hong Kong Göğüs Servisi ve BMRC tarafından, H dirençli olgularda, idame döneminde Z tedaviye eklendiğinde sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir (112).

(f) (g) (h) R direnci önemli bir konudur. R direnci varlığında, kısa süreli tedavi rejimi ile tedavi başarısı ciddi olarak riske girmektedir (107,113). Bu hastalarda tedaviye başlamadan önce ilaç direncini biliyorsak, hastaya birinci grup beş ilaçla (HRZES) tedaviye başlamak ve idame döneminde HRZE ile sürdürmek önerilir. BTS, 2 ay HZE/16 ay HE toplam 18 ay (99) ve CDC başlangıçta 2 ay HSZE ve daha sonra 7 ay HSZ olmak üzere toplam 9 aylık bir rejim önermektedir (110). Türkiye'de R'i 6 ay kullandıktan sonra kesmenin daha uygun olacağı düşünülmüştür; böylece, eğer duyarlılık testi hatalı ise 6 ay R kullanmak yeterli olacaktır; duyarlılık testi doğru ise, (R dışı) üç etkili ilaçla yeterli süre tedavi yapılmış olacaktır.

(i) (j) ÇİD-TB varlığında birinci grup TB ilaçları ile başarı olasılığı düşüktür (76,83,113,114). Tedavi başarısız olurken, ek ilaç direnci de gelişmektedir (105). Bu hastalarda ATS, BTS, ERS ikinci grup ilaçlarla tedavi yapılmasını önermektedirler (49,97,99). İkinci grup ilaçlarla tedavi, daha pahalı, daha uzun süreli, yan etkileri çok fazla ve cerrahi rezeksiyonlar gerektiren bir uygulamadır (114,115).

Ülkemizde ilaç direnci sonucu alındığında hasta bir kaç ay süreyle birinci grup ilaçlarla tedavi almış olmaktadır. Bu nedenle, başlanmış olan dört ilacı kesmeksizin tedavi sürdürülür, özel bir merkeze danışılır ve hasta yakından izlenir. Çok ilaca dirençli TB eğer tedavi öncesi ya da tedavinin ilk bir ayında saptanırsa, hasta hemen uzman bir merkeze sevk edilmelidir.

NÜKS OLGULAR VE TEDAVİYİ TERKTEN DÖNEN OLGULARDA DUYARLILIK TESTİ SONUÇLARINA GÖRE TEDAVİ:

Bu hastaların tedavi öncesi balgamı duyarlılık testine gönderilmelidir.

İlaç duyarlılık testi istenmeyen hasta:

Tedaviye HRZES beş ilaçlı rejimle başlanır. Duyarlılık testi yapma olanağı yoksa ve daha önceden hiç duyarlılık testi sonucu yoksa standart tedavi verilir: 2 ay HRZES sonrası bir ay HRZE ve 5 ay HRE verilir.

İlaç duyarlılık testinin sonucu ilk bir ayda raporlananlar

İlaç duyarlılık testi sonucu, tedaviye başlarken hazır olan ya da ilk bir ayda rapor edilen hastalarda eğer en az RİF direnci varsa, tedavisi devam ederken hastanın uzmanlaşmış bir merkeze danışılması uygundur.

İlaç duyarlılık testi bir aydan sonra gelen hasta (Tablo X'a bakınız):

Daha önceden ilaç duyarlılık testi yapılmamış ve ilk duyarlılık testi tedavi başlangıcında yapılmışsa, duyarlılık testi sonuçları alınır. Duyarlılık testi sonucu gelen kadar ve balgam yayması negatifleşene kadar idame tedavisine geçilmez.

Tablo X. Nüks ve tedaviyi terkten dönen olgularda ilaç duyarlılık testi bir aydan sonra gelirse yapılacak tedavi.

| Sıra no | Dirençli olduğu ilaçlar | İdame tedavisi | Toplam tedavi süresi | Diğer yapılacaklar |
|---------|-------------------------|----------------|----------------------|---|
| 1 | Duyarlı | HRE | 8 ay | |
| 2 | H | HRE | 12 ay | |
| 3 | E | HRE | 8 ay | |
| 4 | S | HRE | 8 ay | |
| 5 | ES | HRE | 8 ay | |
| 6 | HE | HREZ | 12 ay | |
| 7 | R | HREZ | 12-18 ay | Hastayı aylık yakın izleme almak, klinik kötüleşme, bakteriyolojik pozitiflik durumunda özel merkeze danışmak |
| 8 | RE | HREZ | 12-18 ay | |
| 9 | RS | HREZ | 12-18 ay | |
| 10 | HR (ÇİD) | HRZE | Özel merkeze danış | Tedavi aynı şekilde sürdürülüyorsa toplam tedavi süresi 12-18 aydır ve hastanın aylık yakın izleme alınarak klinik kötüleşme, bakteriyolojik pozitiflik durumunda özel merkeze sevki yapılır. |
| 11 | HR + diğer ilaç | | | |

İkinci grup tüberküloz ilaçları:

Ülkemizde ikinci grup TB ilaçları ile tedaviye, bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde başlanmalıdır. Çünkü bu merkezler, TB hastalarını değerlendirmede, doğru tedavi rejimini belirlemede, yan etkilerle başetmede bilgi ve deneyime sahiptirler. Ayrıca, bu merkezlerde hastaları uzun süre yatırmak (ÇİD-TB hastaları ortalama 4-7 ay yatırılmaktadır) ve rezektif cerrahi uygulamak olanakları vardır.

Bu hastaların hastaneden taburcu edildikten sonra periyodik kontrolleri aynı hastanede yapılır; hastanın izlenmesi, ilaçlarının gözetimli içirilmesi ve hastane dışında karşılaştığı sorunlara hemen müdahale edilmesi verem savaşı dispanserlerinin görevidir. Bu nedenle, bu kılavuzda ikinci grup TB ilaçları ile tedavi anlatılmamıştır. Sadece kullanılan ilaçlar ve bunların özellikleri bir tablo halinde sunulmuştur.

Tablo XI. İkinci grup anti-TB ilaçların dozları ve sık görülen yan etkileri.

| İlaç | Normal erişkinde günlük doz | Önerilen düzenli izlem | Yan etkiler |
|--------------------------------------|---|---|--|
| Amikasin (AMK) Kanamisin (KAN) | 15 mg/kg, 50 yaştan sonra 10 mg/kg (İV, İM) | Vestibüler fonksiyon, odyometre, kan üre nitrojeni, kreatinin, elektrolitler | İşitme, vestibüler ve böbrekte toksisite. Mümkünse gebelikte kullanılmaz. |
| Kapreomisin (KAP) | 15 mg/kg, 50 yaştan sonra 10 mg/kg (İV, İM) | Vestibüler fonksiyon, odyometre, kan üre nitrojeni, kreatinin, elektrolitler | İşitme, vestibüler ve böbrekte toksisite. Gebelikte kullanılmaz. |
| Etyonamid (ETH) Protionamid (PTH) | 15-20 mg/kg. (500-750 mg) (1-2 dozda) | Karaciğer enzimleri, glukoz | Gastro-intestinal rahatsızlık, hepatotoksisite, psikotik reaksiyonlar, hipoglisemi. Gebelikte kullanılmaz. |
| Para-amino salisilik asit (PAS) | 8-12 gram (2-3 dozda) | Karaciğer enzimleri, elektrolitler, tiroid fonksiyonu | Gastro-intestinal rahatsızlık, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipokalemi, böbrek yetmezliğinde kullanılmaz. |
| Sikloserin (CYC) | 500-750 mg (2-3 dozda) | Mental durum | Epilepsili, mental yetmezlikli hastalarda ya da alkolizmde kullanmayın. |
| Ofloksasin (OFL) | 800 mg (2 dozda) | Karaciğer enzimleri | Gastro-intestinal rahatsızlık, başağrısı, anksiyete, titremeler. Gebe kadınlarda ya da büyüyen çocuklarda kullanmayın. |
| Siprofloksasin (SİP) | 1500 mg (2 dozda) | | |
| Rifabutın (RBT) | 5 mg/kg (300 mg) | Karaciğer enzimleri, tam kan sayımı | Karaciğere toksisite, uveit, trombositopeni, nötropeni |
| Klofazimin (CLF) | 100-300 mg | Maküler pigment değişiklikleri | Cilt renk değişimi, ichtiyozis, iştah kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı, periferik nöropati, nadir oküler değişiklikler |
| Thiasetazon (THI) | 150 mg | Cilt döküntüleri, ototoksisite | Bulantı, kusma, diyare, cilt döküntüleri, eksfoliyatif dermatit, karaciğer yetmezliği. |

HIV ve TB (116)

HIV, TB enfeksiyonundan TB hastalığı gelişmesini sağlayan, bilinen en güçlü etkidir; enfeksiyondan hastalığa yıllık dönüşüm oranı yaklaşık %5-10'dur. HIV negatif kişilerde ise bu oran ömür boyu %5-10'dur. İlerlemiş HIV'de (CD4 düzeyi daha fazla düşükçe), akciğer dışı TB ve milier TB olasılığı artmaktadır (117).

Dünyada özellikle Sahra Güneyi Afrika, Güney Doğu Asya ve eski Sovyetler Birliği'ne dahil ülkelerde çok yaygındır. Ülkemizde ise hala düşük sayılardadır.

Klinik ve radyoloji: Erken dönem HIV enfeksiyonunda tipik reaktivasyon tipi TB klinik ve radyolojik bulguları görülürken; ilerlemiş HIV enfeksiyonunda TB kliniği tipik değildir ve radyolojik olarak tipik olmayan bulgular, yaygın bir tutulum, orta ve alt zon infiltrasyonları görülebilir, kavite nadirdir, lenf bezi büyümeleri görülebilir. Akciğer dışı tutulumlar, lenf bezi tutulumu olur ve bazen çok yaygındır; plevra efüzyonu, perikard efüzyonu, menenjit, milier tutulum şeklinde görülebilir. Beyinde ve değişik organlarda abseler olabilir.

Tanıda, bakteriyolojik inceleme sonuçları esastır. TCT ilerlemiş HIV durumunda genellikle negatiftir. Hastanın bakteriyoloji pozitiflik oranları, HIV negatif hastalardan farklı değildir.

Tedavide, standart tedavi ve standart süreler yeterlidir. İdame döneminde İNH+RİF ya da İNH+rifabutinin haftada iki doz kullanılması önerilmemektedir. Bunun dışında, hastanın dirençli TB olması durumunda eğer tedavi etkisiz kalırsa hastanın yaşamını tehdit edebilir; bu nedenle hızlı duyarlılık testi her hastada istenmelidir. HIV pozitif hastada antifungal ilaçlar ve antiretroviral ilaçlarla antitüberküloz ilaçların etkileşimleri ciddi sorunlar doğurabilir. Tedaviye bağlı cilt reaksiyonları, kaşıntılar, müköz zarların tutulması, gastrointestinal yakınmalar gibi yan etkiler daha fazladır. Bu hastalarda daha fazla paradoks reaksiyon görülür ve TB hastalığının kötüleştiğini düşündürebilir. HIV ve TB hastasının tedavisinde HIV konusunda uzman bir merkez ile birlikte çalışılmalıdır.

Tüberküloz dışı mikobakterilerle hastalanma, çok ilerlemiş HIV'de görülür ve TB'dan daha seyrek görülür.