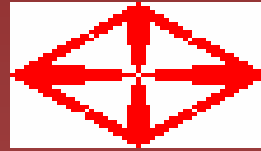


KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE TÜBERKÜLOZ



Doç. Dr. Şule Akçay
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ABD

DÜNYADA TÜBERKÜLOZ DURUMU

- ⊕ Dünya nüfusunun 1/3'ü TB basili ile infekte
- ⊕ 8 milyon/yıl TB hastası
- ⊕ 2 milyon/yıl ölüm
- ⊕ 1993 DSÖ kararı: **ACİL DURUM**
- ⊕ İnsidans 144/100.000 (22 ülkede TB hastalarının %80'i barınmakta)
- ⊕ **DSÖ 2005 hedefi: Yayma pozitif TB olgularının %70'ine ulaşmak, %85'inde kür sağlamak**

TÜRKİYE'DE TB DURUMU

- ⊕ **1950 insidans: 204/100.000**
- ⊕ **2002 insidans: 27/100.000**
- ⊕ **Tanı konan hasta sayısı: 18.038**

Bulaşma ve Patogenez

- ⊕ TB *Mycobacterium tuberculosis* basili tarafından oluřturulur
- ⊕ 2-3 μm uzunluęunda, 0.2-0.5 μm eninde, omak řeklinde, asido-alkalo rezistan, aerobik, sporsuz, hareketsiz basillerdir
- ⊕ Ziehl-Nielsen ve Karbol fuksin, auramin, rodamin gibi floresan özel boylarla boyanır
- ⊕ Lowenstein-Jensen besi yerinde 3-6 haftada koloniler oluştururlar
- ⊕ 33-39 $^{\circ}\text{C}$, PH 6.5-6.8 ve %5-10 karbondioksit içeren ortamda rerler

Bulaşma

- ⊕ **Basil TB hastasından hava aracılığıyla sağlam kişiye bulaşır**
- ⊕ **Hastanın öksürmesi (3500), hapşırması (>4500), yüksek sesle konuşması ile damlacık çekirdekleri oluşur**
- ⊕ **Damlacık çekirdekleri 1-5 μm çapında, 1-3 adet basil içerir, havada asılı kalabilir ve alveollere kadar ulaşabilir**
- ⊕ **Yayma pozitif akciğer ve larinks TB en bulaştırıcı, akciğer dışı TB en az bulaştırıcı hastalıklardır**

TB BASİLİNİN BULAŞMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

⊕ Kaynak Hasta

- **Balgamdaki basil sayısı**
- **Balgamın aerosol oluşturması**
- **Basilin canlılığı**
- **Basilin virulansı**

⊕ Ortam

- **Havalandırma**
- **UV, güneş ışığı**
- **Kaynağa yakın olma**

⊕ Hedef kişi

- **Hastalığa, basile dirençlilik**
- **Hastalığa yatkınlık yaratan durumlar**
- **Basil kaynağı ile geçirilen süre**

TB Hastalığı Gelişimini Artıran Nedenler

- ⊕ Yeni TB infeksiyon
- ⊕ Diabet
- ⊕ Silikozis
- ⊕ HIV infeksiyonu
- ⊕ KBY
- ⊕ Hemodiyaliz
- ⊕ Transplantasyon
- ⊕ Çocuk veya çok ileri yaş
- ⊕ Malabsorbsiyon
- ⊕ Sigara tiryakiliği
- ⊕ Lenfoma, lösemi, diğer RES kanserleri
- ⊕ İntestinal ve/veya gastrik rezeksiyon
- ⊕ Uyuşturucu kullanımı
- ⊕ Baş-boyun kanserleri
- ⊕ Akciğer grafisinde eski sekeli olan kişi

1974-1990 Arası KBY ve Diyaliz ile Tb İlişisini Tanımlayan Çalışmalar

Yıl	Renal tedavi	Ülke	Hasta sayısı	TB'lu hasta sayısı	ADTB tanısı	Prevalans	PPD pozitifliği	Ölen hasta sayısı
1974	HD(+3PD)	ABD	136	5	3 (%60)	%3.7 (6 yılda)	3 (%60)	1 (%20)
1979	HD	ABD	180	8	7 (%87.5)	%3 (1 yılda)	5 (%62.5)	3 (%37.5)
1979	HD	Japonya	367	12	10 (%83.3)	%3.3 (9 yılda)	veri yok	9 (%75)
1980	HD+KBH	ABD	885	17	%59 (HD)	%10 (8 yılda)	9/15 (%60)	8 (%47)
1981	HD	Hindistan	150	20	8 (%40)	%13 (5 yılda)	veri yok	12 (%60)
1981	Diyaliz	İtalya	300	7	veri yok	%2.3 (3 yılda)	veri yok	veri yok
1982	HD ve PD	Kanada	300	7	3 (%43)	%1.6 (13 yılda)	2 (%29)	4 (%57)
1988	HD	ABD	172	10	4 (%49)	%5.8 (10 yılda)	5 (%55)	2 (%20)
1990	HD	Suudi Arabistan	205	23	18 (%78)	%11 (9 yılda)	%61	0 (%0)
1990	Diyaliz	Suudi Arabistan	1450	64	%71.8	%4.4	veri yok	1

1991-2001 Arası KBY ve Diyaliz ile Tb İlişisini Tanımlayan Çalışmalar

Yıl	Renal tedavi	Ülke	Hasta sayısı	TB'lu hasta sayısı	ADTB tanısı	Prevalans	PPD pozitifliği	Ölen hasta sayısı
1991	Diyaliz	İngiltere	209	8	7 (%87)	%3.8 (2 yılda)	veri yok	2 (%25)
1991	HD (1 PD)	Suudi Arabistan	26	7	5 (%57)	%28 (11 yılda)	%40	0 (%0)
1995	HD	İspanya	158	7	5 (%71.4)	%4.4 (15 yılda)	yararlı değil	0 (%0)
1996	HD	Ürdün	927	11	9 (%81.8)	%1.2 (7 yılda)	%33.3	5
1996	HD	Türkiye	110	26	8 (%30)	%23.6	0 (%0)	0 (%0)
1997	HD	Suudi Arabistan	270	13	5 (%38)	%4.8 (7 yılda)	0 (%0)	0
1997	HD	Polonya	188	11	6 (%54.5)	%5.8 (7 yılda)	veri yok	1 (%9)
1998	HD ve PD	Kanada	813	9	veri yok	ins:253/100bin	veri yok	veri yok
1999	HD	Suudi Arabistan	210	17	8 (%47)	%8.1 (5 yılda)	%60	0
1999	PD	Türkiye	70	4	1 (%25)	%5.7 (8 yılda)	veri yok	2 (%50)
2000	HD	Türkiye	296	18	7 (%58)	%6 (16 yılda)	2 (%11.1)	4 (%22)
2000	HD	Yugoslavya	219	9	veri yok	%4.1 (8 yılda)	veri yok	0 (%0)
2001	HD	Taiwan	24.553	122	%51	ins:493.4/100bin	veri yok	46
2001	PD	Hong Kong	790	38	20 (%53)	%4.8 (6 yılda)	veri yok	%29
2001	HD	Türkiye	157	9	5 (%55)	%5.7, ins:1910/100bin	düşük oranda	1 (%11)

⊕ Extrapulmonary Involvement of Mycobacterial Infections of Dialysis Patients

- 36 olgu (Nisan 1997-Eylül 1998)
- Tanı:
 - ✓ Yayma veya kültürde mikobakteri saptanması
 - ✓ Histopatolojik olarak kazeifiye granülom saptanması
 - ✓ Nedeni bilinmeyen ateşi ve diğer şüpheli klinik bulguları olan hastalar
- Prevalans %8.8 (407 KBY olgusu)
- Ort 74.9 ± 105.8 gündür HD programındalar
- 24 olgu (%66.7) ADTB, en sık lokalizasyon (%40.5) lenf nodları
- %52.8 PPD negatif
- 2 olguda (%5.5) ölüm

⊕ **Kronik Böbrek Yetmezlikli Olgularda Tüberküloz Seyri**

- **Nisan 1997-Şubat 2003 arasında 91 TB olgusu**
- **61 olgu (%67) ADTB, 17 olgu (%18.7) pulmoner, 6 olgu Pulmoner + ADTB**
- **ADTB için ⇒ En sık yerleşim yeri lenf nodları**
- **%84.6 olguya INH + RIF + PZA + ETB**
- **5 olguda ölüm (%5.5)**

⊕ Tuberculosis in Renal Transplant Recipients

- 8 olgu, ort yaş 38
- 5 olgu (%62.5) ADTB
- Tümü PPD negatif
- 1 olgu (%12.5) ölüm

790 SAPD Olgusunda TB Özellikleri

Toplam:38 olgu	Akc (18 olgu) (%47.5)	Periton (14 olgu) (%37)	Lenf nodu (5 olgu) (%13)	Sinovya (1 olgu) (%2.5)
Ateş	%72	%71	%60	0
Öksürük	%39	-	-	-
Halsizlik	%50	0	%60	-
Kilo kaybı	%50	0	%60	-
Akc grafisi anormalliği	%100	-	-	-
Abdominal ağrı	-	%100	-	-
Bulanık diyalizate	-	%100	-	-
Lenf bezi	-	-	%100	-
Eklem şişliği	-	-	-	%100

TB İnfeksiyonu Patogenezi

- ⊕ Alveollere kadar ulaşan basiller alveoler makrofajlar (APC) tarafından tutulur, makrofajlar içerisinde çoğalan basiller makrofajı öldürürler ve alveolit tablosu oluştururlar
- ⊕ Basilin organizmaya girişi sonrası 2-4. haftada immün yanıt gelişir (hücreyel immünite ve gecikmiş tip hipersensitivite)
- ⊕ İmmünitenin gelişmesiyle tüberküloz basilini tanıyan spesifik T lenfosit (T helper-1) popülasyonu gelişir

TB İNFEKSİYONU VE HASTALIĞI GELİŞİMİ

Bulaştırıcı hasta ile karşılaşma

İnfeksiyon yok

İnfeksiyon

%5 Primer

%95 LTBI

%5 Reaktivasyon

%90 hst yok



KBY Neden TB Yatkinliğini Artırır?

- ⊕ **Normal popülasyona oranla 7-52 kat fazla TB gelişmekte.**
- ⊕ **Üremi ve/veya hemodiyaliz APC'lerin sunma fonksiyonunda bozulmaya neden olur**
- ⊕ **T hücre yanıtı baskılanır. T helper-1 hücrelerin immün reaksiyonu yönetme yetenekleri azalır.**
- ⊕ **Eşlik eden malnütrisyon, DM, D vit eks, hiperparatiroidi gibi faktörler de infeksiyon yatkinliğinin artışına katkıda bulunur.**

Klinik Bulgular

- ⊕ **Sinsi ve nonspesifik seyirli bir klinik tablo**
- ⊕ **Subfebril ateş %72 (%29-100)**
- ⊕ **Halsizlik %69 (%29-100)**
- ⊕ **Kilo kaybı %54 (%10-100)**
- ⊕ **Öksürük ve hemoptizi %22 (%5-71)**
- ⊕ **Ekstrapulmoner tutulumun yerine ait semptomlar %45 (%38-80)**

Tanı Yöntemleri

⊕ **Bakteriyolojik**

⊕ **Histopatolojik**

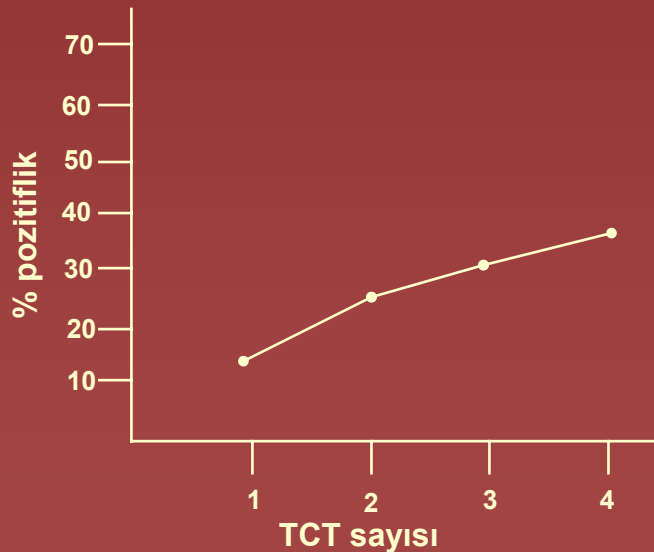
⊕ **TCT**

⊕ **PCR**

⊕ **Klinik şüphe**

TCT Booster Reaksiyonu

- 224 HD olgusu, ilk TCT (-) olduğunda toplam 3 kez daha, 7 günlük aralarla booster etkisi araştırılmış, tekrarlanan TCT testleri HD'de TB infeksiyonu saptanmasında kullanışlı bir test olarak önerilmiştir.



OLGU TANIMLARI

⊕ **3 KONUDA ELDE EDİLEN BİLGİLER BİRLEŞTİRİLİR VE OLGU TANIMLANIR:**

- 1) Akciğer ve/veya Akciğer dışı TB**
- 2) Bakteriyolojik sonuç**
- 3) Önceki tedavi öyküsü**

Kategori I

⊕ Yeni vakalar

- **Yayma (+) akciğer tüberkülozu**
- **Yayma (-), yaygın parankim tutulumu**
- **Ciddi AC dışı TB (menenjit, miliyer, kemik-eklem)**

Kategori II

⊕ Önceden tedavi görmüş

⊕ Nüks

⊕ Tedaviye ara verip dönen

Kategori III

⊕ Yeni vakalar

- **Yeni, yayma negatif tüberküloz**
- **Akciğer dışı tüberkülozun hafif formları (plevra, lenfadenit)**

Kategori IV

⊕ Kronik olgular

⊕ Tedavi başarısızlığı

Akciğer Dışı TB

- ⊕ Akciğerdeki infeksiyon odağından yayılım direk infeksiyon alanının genişlemesi, veya lenfohematojen yolla olabilir
- ⊕ Yayılım genellikle kan akımı yönündedir. Basilin iyi oksijenlenen bölgelerde çoğalması kolaylaştığından akciğerlerde apikal segmentleri tutması gibi, böbrek, lenf bezleri, vertebra korpusları, subepandimal meninks bölgeleri, uzun kemiklerin epifizi, kemik iliği ve retikuloendotelyal sistem, plevra ve periton en fazla tutulan bölgelerdir.

- ⊕ Genel olarak oluşan patoloji, normal hücresel immün yanıtı olan hastada akciğer tüberkülozundaki gibidir, ancak KBY ve diğer immünsüpresyon durumlarında granülom oluşumu güçtür ve kazeifikasyon nekrozu da gelişmeyebilir.
- ⊕ Ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri, halsizlik gibi sistemik belirtiler tabloya eşlik edebilir. Bu belirtiler diğer kronik hastalıklar, malignite ve kollagen doku hastalıkları ile karıştırılmasına neden olabilir.
- ⊕ Deđerlendirilecek bölgeler kemik iliği, lenf bezleri, karaciğer, idrar, BOS, plevra sıvısı, dışkı, kan, cilt veya hastalığın saptandığı diğer dokular olabilir. Tanı akciğer TB'den çok daha güçtür, çoğu kez akciğer grafisi ve TCT tanıda yardımcı olmaz.

ANTİ TB İLAÇLAR

1. SEÇENEK

- ⊕ ISONİYAZİD
- ⊕ RİFAMPİSİN
- ⊕ PİRAZİNAMİD
- ⊕ ETHAMBUTOL
- ⊕ STREPTOMİSİN

2. SEÇENEK

- ⊕ THİOACETAZONE
- ⊕ PAS
- ⊕ CYCLOSERİN
- ⊕ ETHİONAMİD
- ⊕ KANAMİSİN
- ⊕ KAPREOMİSİN
- ⊕ KİNOLON
- ⊕ AMİKASİN
- ⊕ RİFABUTİN
- ⊕ KLOFAZİMİN

OLGU	Başlangıç dönemi	İdame dönemi
Yeni olgu (Kategori I)	2 ay HRZE, HRZS	4 ay HR
Tedaviyi terkten dönen veya nüks olgu (Kategori II)	2 ay HRZES, 1 ay HRZE	5 ay HRE
Tedavi başarısızlığı veya kronik olgu (Kategori IV)	Uzman merkeze sevk	Uzman merkeze sevk
Menenjit, miliyer, kemik, eklem TB	2 ay HRZE, HRZS	7-10 ay HR
Çocuk olgu, (Kategori III)	2 ay HRZ	4 ay HR

KBY'de TB Tedavisi

- ⊕ **KBY'de TB tedavisi böbrek ile atılan ilaçların varlığı nedeniyle daha komplikedir**
- ⊕ **Antitüberkülo ilaçların dozlarının azaltılması yerine, doz aralıklarının açılması önerilmektedir.**
- ⊕ **Kreatinin klirensi düşük, ancak 30 ml/dk üzerinde ise standart tedavi sürdürülmelidir,**
- ⊕ **Kreatinin klirensi 30 ml/dk altında veya diyaliz programında ise tedavi yaklaşımı değiştirilmelidir.**

KBY'de TB Tedavisi

- ⊕ Rifampisin (R) ve İsoniazid (H) tümüyle karaciğerden atılır, standart dozda ve günlük verilmesinde sakınca yoktur.
- ⊕ H diyaliz günlerinde diyalizden sonra verilmelidir, R büyük mol. ağırlığı nedeniyle diyalizden etkilenmez.
- ⊕ Pirazinamid (Z), Etambutol (E) günlük verilmemeli, diyaliz günleri diyalizden sonra verilmelidir.
- ⊕ HD sonrası ilaçlarını vermek, aynı zamanda DGT uygulanması anlamına geleceğinden avantajlıdır.

KBY'de TB Tedavisi

- ⊕ Streptomisin, kanamisin, amikasin, kapreomisin tümüyle böbrekten atıldığından, dozların % 40 azaltılarak ve HD öncesi verilmesi önerilmektedir.
- ⊕ Böbrekle metabolize olan diğer ilaçlar ise, levofloksasin, sikloserin, ve PAS.
- ⊕ Antitüberkülo ilaç uygularken olgunun diabetik ve gastroparezili olabileceği, diğer ilaçlarla etkileşebileceği de göz önüne alınmalıdır.
- ⊕ İlaçların serum konsantrasyonları izlenmelidir.

İlaçlar	Hemodiyaliz	Periton diyalizi
Pirazinamid	25-35 mg/kg diyaliz sonrası	25-35 mg/kg haftada üç kez
Etambutol	15-25 mg/kg haftada üç kez	15-25 mg/kg haftada üç kez
Streptomisin, Amikasin, Capreomisin	750 mg haftada üç kez	750 mg haftada üç kez
Levofloksasin	500 mg diyaliz sonrası	500 mg 48 saatte bir
Moxifloksasin	Değerlendirilmemiş	Değerlendirilmemiş
Sikloserin	250-500 mg diyaliz sonrası	15 mg/kg diyaliz sonrası
Paraamino salisilik asid	4 gr günde iki kez	4 gr günde iki kez

KBY'de TB Tedavisi Yan Etkileri

Hasta	Böbrek yetz ve tedavisi	Yaş	Anti TB tedavi	İzoniazid dozu	Yan etkiler
1	Prediyaliz	65	RHZ	300	Sarılık
2	Prediyaliz	35	RHZ	300	İştahsızlık, bulantı kusma
3	SAPD	26	RHZ	300	Sarılık, konfüzyon grand-mal nöbetler
4	SAPD	28	RH	200	Sarılık, bulantı, kusma, sersemlik, akut psikoz
5	SAPD	36	RH	300	Sarılık
6	SAPD	46	RHZE	300	Bulantı, kusma, sersemlik, kabus, halüsinasyonlar
7	SAPD	50	RHZ	100	Baş ağrısı, grand-mal nöbetler
8	SAPD	59	RHZ	300	Bulantı, diare, konfüzyon
9	SAPD	34	RHZE	300	Sersemlik
10	SAPD	63	RHZ	300	İlaç ateşi
11	HD	53	RHZ	200	Konfüzyon, grand-mal nöbetler

⊕ **Tedavi yan etkileri:**

➤ **KBH'da 2/8 (%25)**

➤ **KBY'de 9/16 (%56)**

⊕ **Nöropsikiyatrik yan etki 6 olgu**

⊕ **Hepatik yan etki 4 olgu**

⊕ **Gastrointestinal yan etki 4 olgu**

⊕ **Isoniazid alan olgularda pridoksin replasmanı (10-50 mg/gün) önerilmelidir.**

KORUNMA

Ulusal uzlaşI raporu

Tablo XIV. Ülkemizde koruyucu ilaç tedavisi 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.
Akciğer filminde TB sekeli lezyonu	Eski TB ile uyumlu sekel lezyonu olan 35 yaş altındakiler (36)*.
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 yaşa kadar öneriliyordu. İstanbul'da yapılan bir çalışma ile 16-35 yaş grubundaki temashılarda TB hastalığı gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (54).
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.
Akciğer filminde TB sekeli lezyonu	Eski TB ile uyumlu sekel lezyonu olan 35 yaş altındakiler (36)*.
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış kişiler**	

PROGNOZ

- ⊕ **Gecikmiş tanı ve tedavi sorunu prognozu olumsuz etkiler**
- ⊕ **%17-75 oranlarında mortalite bildirilmekte**
- ⊕ **TB'ye atfedilmeyen ölüm nedenleri de sık**
- ⊕ **Hastaların antiTB tedavi yanında primer hastalıklarına yönelik tedavilerinin aksamaması da prognozu belirlemekte**

NTM

- ⊕ İmmünsüpresif hastalarda çevresel saprofit mikobakteriler patogen duruma geçebilir.
- ⊕ Grup IV (hızlı çoğalan) mikobakteriler HD ve PD uygulanan olgularda hastalık nedeni olarak bildirilmiştir. Kontamine diyalizat solüsyonları ile oluşabilen NTM infeksiyonları; kültür negatif, standart antitüberkülo tedaviye yanıtızsızlık durumunda düşünölmeli
- ⊕ Klaritromisin ve Amikasin içeren kombine tedavi protokolleri uygulanmalı, PD'de peritonit varlığında HD'e geçilebilir.

SONUÇ

- ⊕ **KBY olgularında TB prevalansı, normal popülasyondan anlamlı oranda yüksektir.**
- ⊕ **Atipik klinik tablo ve yerleşim yeri nedeniyle tanı ve tedavi gecikmeleri olabilmektedir.**
- ⊕ **TB tanısı koymada gerekli invazif tanı yöntemleri uygulanmalıdır.**
- ⊕ **Tanı yöntemleri ile sonuçlar negatif olsa dahi, güçlü klinik şüphe, özellikle endemik bölgelerde ampirik antiTB tedavisi endikasyonunu oluşturmaktadır.**



MUTLU YILLAR!