

TÜBERKÜLOZDAN İLAÇLA KORUNMA

Prof. Dr. Tefvik ÖZLÜ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

TANIMLAR VE AMAÇ

İnfeksiyon prevalansının düşük olduğu ülkelerde, tüberküloz (TB), yeni infekte olmuş kişilerden çok, daha önce infekte olmuş PPD pozitif kişiler arasından (infeksiyon havuzu) reaktivasyon sonucunda gelişmektedir. Bu nedenle TB'un önlenmesinde ilaçla koruma ön plana çıkmaktadır. İlaç verilerek tüberkülin negatif kişilerin korunması **primer koruma**, kemoprofilaksi, preventif kemoprofilaksi, infeksiyon profilaksisi olarak tanımlanır. Amaç, yeni alınan basillerin henüz daha PPD pozitifleşmeden yok edilmesidir. **Sekonder koruma** ise kemoprovensiyon, preventif kemoterapi veya hastalık profilaksisi denilen tüberkülin pozitif kişilerin ilaçla korunmasıdır ve inaktif basillerin reaktivasyonla hastalık oluşturmalarını önlemeyi amaçlar. Her iki durumda da olay, aslında subklinik, latent infeksiyonun tedavisidir. İlacın koruyucu etkisi organizmada bulunan ancak henüz daha hastalık tablosu oluşturmamış basillerin yok edilmesi veya sayılarının azaltılması yoluyla olur.

TARİHÇE

İnfeksiyon havuzunda yer alan yüksek riskli kişilerin ilaçla koruma altına alınması 40 yıldır önerile gelen bir stratejidir. 1952'de

isoniazidin (İNH) tüberküloz tedavisinde kullanıma girmesini takiben, öncelikle hayvanlarda İNH'nin preventif tedavideki potansiyeli araştırılmıştır. Bunu, çok sayıda randomize, kontrollü klinik çalışmalar izlemiştir. Bu çalışmalar, gelişmiş veya gelişmekte olan farklı ülkelerde, primer TB'lu çocuklar, bulaştırıcı aktif hastayla (ARB pozitif akciğer veya larinks TB'lu hasta) teması olanlar, tüberkülin virajı gösterenler, inaktif tüberkülozlu kişiler ve akıl hastanesinde tutulanlar gibi çok farklı gruplarda yer alan 100 000'den fazla sayıda kişi üzerinde gerçekleştirilmiştir. Koruyucu ilaç tedavisiyle hastalık oluşumundaki azalma % 25 ile % 92 arasında değişmektedir. Çalışmaya alınan kişilerde önemli oranda tedaviye uyum sorunu yaşanmaktadır. Önerilen dozlara uyumun % 80 olması durumunda, 6 aylık rejimin etkinliği % 69 iken; 12 aylık rejimin % 93 - % 97 bulunmuştur. İNH tedavisinin ortalama % 60 civarında bir koruma sağladığı; ilk yıldan itibaren giderek azalmasına karşın, korumanın 19 yılın sonunda hala devam ettiği görülmüştür. Bu veriler, elde edilen korumanın uzun süreli olup, eğer reinfeksiyon olmazsa yaşam boyu devam edeceğini düşündürmektedir.

İlaçla koruma yaklaşımı daha çok infeksiyon prevalansının düşük olduğu ülkeler için uygun bulunmaktadır. Prevalansın yüksek olduğu alanlarda sık tekrarlayan reinfeksiyon olasılığı nedeniyle, koruyucu tedaviden istenen sonucun elde edilmesi güç görünmektedir. İlaçla korumaya eleştirel yaklaşanlar da vardır. Kemoprofilaksi konusunda dile getirilen kuşklar: latent infeksiyonun tesbitindeki yanılgılar; preventif tedaviye bağlı hepatit riski; sıklıkla kullanılan isoniazide karşı direnç varlığı; kimi risk gruplarında tedaviye uyumun sağlanamaması; reinfeksiyon riskinin yüksek olması durumunda işe yaramayacağı ve hepatit riski yüksek kişilerde transaminaz kontrolleri ve ortaya çıkan komplikasyonlar dikkate alındığında maliyet/yarar/zarar denklemindeki uygunsuzluktur.

LATENT İNFEKSİYONUN TANISI

İlaçla koruma, aslında gerçek anlamda bir profilaksi olmayıp, subklinik infeksiyonun aşıkâr hastalık haline geliş sürecini engelleme çabasıdır. Koruma altına alınacak kişileri belirlerken esas alınan ölçüt: latent infeksiyonun göstergesi olan tüberkülin (PPD) testi reaktörlüğüdür. Herhangi bir immün yetersizliği olmayan TB infeksiyonlu kişilerin % 98'i, PPD testine 5 mm veya daha büyük çaplı bir reaksiyon vermektedir. PPD reaktörlerinin % 90'dan fazlası 10 mm veya daha geniş; % 50-60'ı ise 15 mm veya daha büyük reaksiyon oluşturmaktadır. PPD'ye karşı oluşan reaksiyonun gücü, testin özgüllüğünü artıran bir ölçüt olarak kabul edilir. Testin pozitif olarak kabul edilebileceği sınır sırasıyla 5, 10 veya 15 mm olarak

alındığında, yükselen sınır değerle birlikte özgüllük artmakta, ama duyarlılık azalmaktadır. HIV pozitifler, yeni tanı almış bulaştırıcı TB hastasıyla temaslılar ve göğüs röntgenogramlarında TB ile uyumlu fibronodüler lezyonları olanlar gibi yüksek risk gruplarında 5 mm ve üzerindeki bir reaksiyonun yeterli kabul edilmesi geniş kabul görmektedir. Yaşı 35'in altında olup, herhangi bir yüksek risk grubunda olmayanlar; yaşı 35 ve üzerinde olup 2 yıl içinde tüberkülin yanıtı negatiflikten pozitifliğe kaymış olanlar ve BCG aşısı olan çocuklar için PPD pozitifliği sınırı 15 mm ve üzeri olarak kabul edilmektedir. Bu iki grup dışındakiler için 10 mm ve üzerindeki bir reaksiyon pozitif sayılmaktadır.

Ancak, tüberkülin testine alınan yanıtların TB infeksiyonunu yansıtmada yeterli olmadığı yönünde ciddi kuşklar söz konusudur. PPD testinin latent infeksiyonu belirlemede yetersiz kalışı, asıl olarak nontüberküloz mikobakteri infeksiyonları ve BCG aşılamaya bağlı yalancı pozitiflikle ilişkilidir. Tekrarlayan PPD'lere bağlı Boosting etkisi, yanlışlıkla koruyucu tedaviye başlama nedeni olabilir. Bu da gereksiz tedavi, artan maliyet ve isoniazide bağlı istenmeyen etkilere yol açabilir. Daha nadiren, infeksiyon sonrası geç tip aşırı duyarlılığın oluşması için gereken sürenin henüz dolmadığı ve HIV infeksiyonu gibi aneriye neden olan diğer durumların eşlik ettiği hastalarda yalancı negatifliğe de rastlanmaktadır. PPD testi, insanların erken yaşlarda infekte olduğu ve daha sonraları sık aralıklarla TB basiliyle karşılaştığı toplumlarda, TB infeksiyonunu belirlemede daha güvenilir sonuçlar

vermektedir. Oysa, infeksiyon prevalansının azaldığı toplumlarda testin güvenilirliği azalmaktadır. TB dışı mikobakteri infeksiyonlarının prevalansı da, benzer şekilde testin değerini etkilemektedir.

Geçmişte, HIV pozitiflerde anerji nedeniyle ilaçla koruma kararına varmak için anerji paneli (*Candida albicans*, kabakulak ve tetanoz toksoidi gibi gecikmiş hipersensitivite deri testleri) uygulaması önerilmişti. Ancak, anerji testlerinin TB riskini belirlemede yetersiz oluşu; Uganda'da anerjik HIV pozitiflerde İNH koruyucu tedavisinin etkisiz bulunması; önerilerden vazgeçilmesine neden olmuştur. Bugün PPD reaktörlüğünün HIV pozitiflerde de yüksek TB geliştirme riski anlamına geldiğine inanılmaktadır.

ENDİKASYONLAR (Tablo I)

Yeryüzünde 2 milyardan fazla PPD pozitif kişinin yaşamakta olduğu göz önüne alındığında ilaçla korumanın, PPD pozitif kişilerin tümüne uygulanamayacağı açıktır. Tüberkülin reaktiflerin % 10 kadarı tüm yaşamları boyunca aktif hastalık geliştirmektedirler. Eğer ileride hastalık gelişecek olan % 10'luk kısım önceden belirlenebilirse, preventif kemoterapiyle bu kişilerde hastalık gelişimi önlenabilir.

İnfeksiyon havuzundan aktif TB hastalığına ilerleyen olgulara bakıldığında: bunların sıklıkla yeni infekte olmuş kişiler; son 5 yıl içinde TB'un endemik olduğu alanlardan yeni göç etmiş olanlar; HIV pozitifler; göğüs radyografilerinde fibronodüler lezyonları olanlar; güçlü PPD reaksiyonu verenler;

sistemik veya lokal immüniteyi bozan çeşitli durumları olanlardan oluştuğu görülmektedir.

Primer koruma uygulanması önerilen kişiler: aktif TB hastasıyla teması olanlardan PPD reaktif hale gelenler ile PPD virajının gözlemlendiği kişilerden oluşmaktadır.

Yeni tanı konmuş bulaştırıcı TB hastasıyla yakın temaslıların %2-3'ünde infeksiyon saptanabilmekte ve bu kişilerin %5 ile % 12'si 2 yıl içerisinde hastalık geliştirmektedir. Bulaştırıcı TB hastasıyla yakın temaslılardan 35 yaşın altında olup, PPD pozitifliği saptanan tüm olgular koruyucu ilaç tedavisine aday olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarla yakın temaslı olup yaşı 15'in altında olanların ise, PPD yanıtına bakılmaksızın koruyucu ilaç tedavisine alınması ve 3. ayın sonunda PPD pozitif bulunursa tedaviye devam edilmesi; eğer PPD negatif ise tedavinin sonlandırılması gerekmektedir.

Tüberkülin virajı, bir kişide daha önce 10 mm'den küçük olduğu bilinen PPD reaksiyonunun, iki yıl içerisinde 10 mm üzerine çıkacak şekilde en az 6 mm artmasıdır. 35 yaşının üzerindeki kişilerde 10 mm yerine 15 mm'nin ölçüt alınması da önerilmiştir. Bunun nedeni yaşlı kişilerde Boosting etkisinin ve İNH yan etkilerinin daha beklenilir olmasıdır. Son ATS raporunda, yaşa bakılmaksızın viraj için 2 yıl içinde PPD reaksiyon çapında 10 mm ve üzerindeki bir artışın esas alınması önerilmektedir. Tüberkülin deri testleri pozitif bulunan 0-6 yaş arasındaki çocuklar ise, temaslı olup olmamalarına bakılmaksızın, yeni infekte

oldukları varsayılarak koruyucu tedaviye alınmalıdır.

Sekonder koruma uygulaması önerilenlerin başında: akciğer filmlerinde üst zonlarda fibrotik veya inaktif lezyonu olan PPD pozitifler gelmektedir. Bu kişiler, grafileri normal olanlara göre 30 kat daha fazla reaktivasyon riski taşımaktadır. Fibronodüler lezyonlar ne kadar yaygın ve yeni ise, risk o kadar fazladır. Bu olguların bazısında lezyonların aktif mi inaktif mi olduğu açık değildir. Bunlarda kombine tedavi başlanmalıdır. Üç ay sonunda bütün kültür sonuçları negatif gelirse, radyolojik ve semptomatik iyileşme de elde edilemezse tedavi kesilebilir. Üç aylık tedavi, koruyucu tedaviye sayılır. Kültürler negatif olsa bile, üç aylık tedavi sonunda semptomatik veya radyografik iyileşme varsa, olgu kültür negatif hasta olarak kabul edilip tedavisi tamamlanmalıdır.

Tüberkülin ve HIV pozitiflerde yıllık tüberküloz riski % 16 ve yaşam boyu risk ise, % 50'nin üzerinde olarak bildirilmiştir. HIV pozitiflerde PPD reaksiyonunun 5 mm veya üzerinde bulunması koruyucu tedavi için yeterlidir. Bu olgularda tedavi 12 ay sürdürülmelidir.

TB reaktivasyon riskinin arttığı sistemik veya lokal immünitenin bozulduğu durumlar ise: transplantasyon, kanser kemoterapisi, hematolojik maligniteler, baş-boyun kanserleri, uzun süreli kortikosteroid tedavi (2-3 hafta süreyle 15 mg/gün prednizolon ve eşdeğeri tedavi), son evre böbrek hastalığı,

silikozis, DM, hızlı kilo kaybı olarak tanımlanmaktadır.

Amerikada yaşayan son 5 yıl içerisinde TB'un endemik olduğu ülkeden göç etmiş olanlar ile İspanyol, zenci ve Amerikan yerlileri arasında PPD 10 mm veya üzerinde reaksiyon verenlerin reaktivasyon sıklığı yüksektir. Yine hapisaneler, akıl hastaneleri ve bakım evlerindeki 35 yaşın altındakilere de koruyucu ilaç tedavisi önerilmektedir.

Madde bağımlısı olanların, evsiz ve alkoliklerin TB risk grubunda oldukları bilinmektedir. Ancak, bunlarda ilaçla koruma programına uyum, genellikle sağlanamamaktadır.

Tablo I. İlaçla koruma önerilen gruplar

Başlangıç PPD reaksiyonu ne olursa olsun

- **Balgamında basil** pozitif kişi ile teması olan ve yaşı 15'den küçük olan kişiler (tedavinin ilk üç ayı sonunda PPD testi negatif bulunursa ilaç kesilir, PPD $\geq$ 5mm bulunursa devam edilir)

PPD $\geq$ 5mm

- Balgamında basil pozitif kişi ile teması olanlar
- HIV pozitif kişiler
- Göğüs röntgenogramında inaktif TB ile uyumlu fibrotik lezyonları olanlar
- Organ transplantasyonu yapılmış veya diğer bağışıklığı baskılanmış kişiler (kortikosteroid tedavisi dahil)

PPD $\geq$ 10mm

- İnfeksiyon prevalansı düşük bir ülkede yaşayan, ancak son 5 yıl içinde prevalansı yüksek bir ülkeden göç etmiş olanlar
- Huzurevi, hapisane, AIDS hastalarının kaldığı yerler ve evsizlerin sığındığı barınaklarda yaşayanlar
- IV madde bağımlısı olanlar
- Mikobakteriyoloji laboratuvarı personeli
- Yüksek TB riski taşıyan kişiler

Diabet, silikozis, hematolojik veya retiküloendotelial sistem maligniteleri, akciğer, baş-boyun kanserleri, son dönem böbrek hastalığı, gastrektomi, gastrektomi, jejunointestinal bypass, ideal kilonun %10'dan fazla kilo kaybı

- Ruh hastalarına ait bakımevleri, huzurevleri, ve hapisane sakinleri
- Tüberkülin virajı gösterenler (son iki yılda 10 mm üzerinde bir reaksiyon artışı)
- Bebek ve 4 yaşından küçük çocuklar
- Yüksek riskli yetişkinlerle teması olan çocuk ve adolesanlar

PPD $\geq$ 15mm

- Yüksek risk grubuna girmeyen ve yaşı 35'den küçük olan kişiler

Unutulmamalıdır ki, ilaçla koruma önerilen yüksek risk grupları, infeksiyon prevalansının düşük olduğu ülkeler için tanımlanmıştır. Ülkemizde olduğu gibi, infeksiyon havuzunun çok geniş ve yıllık infeksiyon risk oranının % 0,1'den yüksek olduğu alanlarda ise, kemoprofilaksi uygulanması gereken kişilerin sayısı oldukça fazladır. Ayrıca, ilaçla koruma yapılarak reaktivasyon olasılığı azaltılsa bile; reinfeksiyon riski yüksektir. Bu nedenlerle tanımlanan ölçütlerin ülkemiz koşullarına uyarlanabilirliği tartışılmalıdır. Örneğin ABD'de ATS ve Hastalıkları Kontrol Merkezinin, yaş<35 ve PPD pozitif olan her kişinin -eğer kontrendikasyon yoksa- ilaçla korunmaya alınması önerisini uygulamaya koyarsak, PPD pozitifliği yüksek ve genç nüfuslu ülkemizde "musluk suyuna INH karıştırmak" gibi bir yöntemle bu işi ancak yapabiliriz. Ülkemizde kemoprofilaksinin tüberkülin virajı gösterenler; BCG negatif ve PPD pozitif olan 7 yaşın altındakiler; PPD pozitif olup uzun süre kortikosteroid veya immunsupresif tedavi alanlar ile HIV pozitif olanlarla sınırlı tutulması önerilmiştir. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığınca 2003 yılında yayınlanan Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabında ilaçla koruma uygulanması önerilen gruplar şöyle belirlenmiştir: 15 yaşından küçük tüberkülin pozitif çocuklar; tüberkülin virajı gösterenler; tüberkülin pozitif ve bağışıklığı baskılanmış kişiler; tüberkülozlu hastayla teması olan yaşı 35'in altındaki kişiler ve akciğer filminde tüberküloz sekeli olanlar.

TOKSİSİTE

İNH'nın karaciğer toksisitesi önceleri sarılığın ortaya çıkışıyla tanınmaktaydı. Gerek bu nedenle ve gerekse toksisiteyi göstermek üzere yakın monitorizasyonun yapılmaması dolayısıyla koruyucu İNH tedavisinin toksik etkisi göz ardı edilmekteydi. Ancak Scharer ve Smith gerek tedavi ve gerekse koruma amacıyla İNH alanlarda % 10 dolaylarında asemptomatik transaminaz artışını rapor ettiler. Bundan sonra İNH'nın karaciğer toksisitesi hakkında çok sayıda çalışma yayınlandı. Toksik etki, genellikle tedavinin ilk ayları içerisinde gözlenmektedir. Önceden bir karaciğer patolojisi olanlarda ise, tedavinin tüm aylarında gelişebilmektedir. Asemptomatik transaminaz yüksekliği durumlarında ilacı kullanmayı sürdürmenin, olguların büyük çoğunluğunda güvenli olduğu ve bir süre sonra değerlerin normale geri döndüğü görülmektedir.

Koruma amacıyla İNH tedavisi alanlarda ortaya çıkan toksik hepatitle ilgili en geniş çalışma Birleşik Devletler Halk Sağlığı Servisi tarafından gerçekleştirilmiştir. Monitorize edilen 13 838 hastanın % 1'inde İNH hepatiti bulgusu ortaya çıkmıştır. Ancak, hepatitin yaşla ilişkili geliştiği; 20 yaşın altında hiçbir kişide görülmediği; 20-34 yaş arasında % 0,3; 35-49 yaş arasında % 1,2 ve 50-64 yaşlarda ise % 2,3 oranında rastlandığı bildirilmiştir. Günlük alkol alımı toksik etkiyi artırıcıydı. Ölümle sonuçlanan 8 olgunun hepsi de Baltimore kentinde yaşıyordu. Yıllar sonra bu kentte genel ölüm raporları incelendiğinde siroza bağlı ölümlerin yüksekliği dikkati çekmiş ve koruyucu tedavi sırasında gelişen toksik hepatitten ölümlerin

eşlik eden başka faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Kadınlarda, zencilerde, 35 yaş ve üzerinde, gebelik üçüncü trimesterinde ve doğum sonrası dönemde ilaç kullanımında ölüme daha sık rastlanıyordu. İNH hepatitinden ölüm rapor eden bu ve benzeri serilerde ilaç yan etkileri açısından yakın takip edilemeyen; semptomlara rağmen ilaç almaya devam eden ve yağlı karaciğer gibi zeminde bir karaciğer hastalığı olan ya da hepatotoksik diğer ilaçları (örneğin: asetoaminofen) birlikte kullanan kişilerin varlığının mortaliteyi yükselttiği öne sürülmüştür.

Hepatotoksosite riski, 35 yaşın üstünde koruyucu tedavi endikasyonundan daha önemli olduğundan bu yaş gruplarında ilaçla koruma ancak yüksek risk grubundakilerde ve yakın monitorizasyon altında uygulanmalıdır.

UYGULAMA

İlaçla koruma, klinik, radyografik ve mikrobiyolojik olarak akciğer ve akciğer dışı aktif TB hastalığının dışlanmasıyla sonra uygulanmalıdır. HIV pozitifler ve göğüs radyografilerinde fibrotik lezyonları olan kişiler gibi aktif TB'un gözden kaçabileceği olgularda, preventif tedavinin İNH direncine yol açabileceği unutulmamalıdır. Korumaya alınacak kişinin İNH'a dirençli bir basil ile infekte olmuş olma olasılığı araştırılmalıdır. Önceden TB tedavisi alıp almadığı; İNH'a karşı bir major toksisite öyküsü; toksik hepatit riskini artıracı alkolizm, aktif hepatit gibi diğer risk faktörlerinin olup olmadığı ve periferik nöropatiye ayıklılık yapan durumların varlığı (DM, malnutrisyon,

gebelik, alkolizm, epilepsi) açısından kişi ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Aktif tüberkülozlu olgular, önceden düzenli tedavi almış olanlar, daha önce isoniazide bağlı ciddi yan etki görülen kişiler ile akut karaciğer yetmezliği durumlarında koruyucu ilaç kullanımı **kontrendikedir**. Diabetli, alkolik, böbrek yetmezliği veya kronik karaciğer hastalığı olan kişiler ile gebeler ve önceden isoniazide bağlı minör yan etki görülmüş kişiler ve çok yaşlılarda mutlak kontrendikasyon olmamakla birlikte tedavi süresince yakın izlem gerekir. Periferik nöropati riski olanlarda günde 10 mg dozda B₆ vitamini eklenmelidir. Gebelerde yüksek hastalık gelişme riski yoksa, koruyucu tedavi doğum sonrasına bırakılmalıdır.

Gelişebilecek hepatotoksisiteyi saptamak üzere İNH profilaksisi uygulanan kişiler izlenmelidir. 35 yaşın altındakilere, aylık semptom sorgulaması; 35 yaş veya üzerinelere ise buna ilaveten tedavinin başlangıcında periyodik olarak karaciğer enzimlerinin takibi önerilmektedir. Başka bir nedene bağlı olmaksızın hepatit semptomları gösteren bir olguda transaminazların yükselmesi; SGOT değerinin başlangıç düzeyinin beş katı veya normal üst sınırın üç katı yükselmesi ve başka nedeni olmaksızın transaminazlar ile birlikte bilirubin artışı gibi durumlarda ise İNH tedavisi kesilmelidir.

Koruyucu tedavide erişkinler için günde 5 mg/kg, maksimum 300 mg tek dozda isoniazid 6-12 ay süreyle oral olarak kullanılmaktadır. Çocuklarda doz, total 300 mg'ı geçmeyecek şekilde 10 mg/kg/gündür. Koruyucu tedavi için ideal sürenin 10 ay

olmasına karşın, 6 ay sürenin maliyet/yarar/tolerans denkleminde optimal olduğu, üç ay tedavinin koruyucu etkisinin ise düşük olduğu bildirilmiştir. HIV infekte olanlarda, radyografilerinde fibronodüler infiltrasyonları olanlarda, silikozislerde sürenin 12 aya uzatılması önerilmektedir.

İNH'a yüksek direnç, İNH'a bağlı yüksek hepatit riski, 6-12 aylık İNH tedavi süresinin uygun olmadığı durumlar gibi nedenlerle farklı ilaçlarla koruyucu tedavi yaklaşımları denenmiştir. **Haftada iki kez aralıklı** olarak yüksek doz (15 mg/kg) İNH, **doğrudan gözetim altında** verilmek koşuluyla uyumsuz kişiler için bir alternatif olabilir. Rifampisin (RMP) veya diğer rifamisin grubu ilaçlar (rifabutin, rifapentin) koruyucu tedavide diğer seçeneklerdir. Günlük 10 mg/kg dozda, maksimum 600 mg'ı geçmeyecek şekilde 4 ay süreyle rifampisin; 2 ay süreyle rifampisin+pirazinamid (PZ) ve üç ay RMP+PZ gibi farklı protokoller farklı hasta gruplarında önerilmektedir. Rifapentin uzun yarı ömrü ile haftada bir doz uygulama imkanı verebilir.

İNH'a dirençli basille infeksiyon sözkonusu ise veya İNH kullanımı mümkün değilse, rifampin (RMP) alternatif olabilir. **Çok ilaca dirençli bir basil ile infeksiyon** varsa pirazinamid + etambutol veya pirazinamid + kinolon kombinasyonu ile koruyucu tedavi önerilmektedir. Ancak İNH dışı ilaçlarla koruyucu tedavinin etkinliği ve güvenirliliği konusunda geniş çalışmalar yoktur.

35 yaşın altında, PPD pozitifliği olup yüksek risk grubuna girmeyen kişilere; HIV infekte

kişilere; İNH direnci olan alanlarda yaşayanlara; yaşlılara İNH ile koruma kararı verirken ve İNH ile korumanın maliyet/yarar hesabı, optimal süre gibi ayrıntılarında ayrıntılı karar analizlerinin kullanılmasını öneren çalışmalar vardır .

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society. Preventive treatment in tuberculosis. A statement by the committee on therapy. Am Rev Respir Dis 1965; 91: 297-8.
2. American Thoracic Society, Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and tuberculous infection in adults and children. Am Rev Respir Dis 1986; 134:355-363.
3. Comstock GW, Baum C, Snider DE. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: A final report of Bethel isoniazid studies. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 827-830.
4. Comstock GW, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? Am Rev Respir Dis 1970; 101:780-782.
5. Comstock GW, Hammes LM, Pio A. Isoniazid prophylaxis in Alaskan boarding schools: A comparison of two doses. Am Rev Respir Dis 1969; 100:773-779.
6. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: A general review. Adv Tuberc Res 1969; 17:28-106.
7. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. AIDS. 1993; 7:1345-9.
8. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: Five years of follow-up in the IUAT trial. Bull WHO 1982; 60:555-564.
9. Jasmer RM, Hahn JA, Small PM, et al. A molecular epidemiologic analyses of tuberculosis trends in San Francisco 1991-1997. Ann Intern Med 1999; 130:971-8.
10. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000. Thorax 2000; 55:887-901.
11. Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. Am Rev Respir Dis. 1978; 117:991-1001.
12. Miller B. Preventive therapy for tuberculosis. Med Clin North Am 1993; 77:1263-75.
13. Mount FW, Ferebee SH. Preventive effects of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children. N Eng J Med 1961; 265: 713-721.
14. O'Brien RJ. Preventive therapy. Davies PDO Ed. Clinical Tuberculosis. Second edition, Chapman Hall & Medical, 1996. p.397-416.
15. Passannante MR, Gallagher CT, Reichman LB. Preventive therapy for contacts of multidrug-resistant tuberculosis. A Delphi survey. Chest. 1994; 106:431-4.
16. Scharer L, Smith JP. Serum transaminase elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazid. Ann Intern Med. 1969; 7:1113-20.
17. TC. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı, Ankara, 2003, sh:58.
18. Tuberculosis Research Centre, WHO. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. Bull WHO 1995; 22:63-83.
19. Umut S. Editöre mektup. Solunum Hastalıkları 1993; 4: 403.
20. Veening GJ. Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. Bull Int Union Tuberc. 1968;41:169-71.