

ÖZEL DURUMLARDA TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Y. Doç. Dr. Oğuz Uzun

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Tüberküloz bir çok başka durum ve hastalıklarla birlikte olabilir. Bu birlikteliğin nedeni altta yatan durumun immün yanıtı bozarak tüberküloz gelişmesini kolaylaştırması veya eşlik eden durum ve tüberkülozun aynı sosyal ve kültürel çevrede bulunmasından kaynaklanabilir.

Kronik Böbrek Yetmezliği ve Tüberküloz

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastaların hücrel ve humoral immüniteleri bozulmuştur. Bu hastalarda immün sistemi bozan üremi dışında diyabet ve otoimmün hastalıklar bulunabilir. Tüberküloz sıklığı hemodializ ve periton dializi tedavisi alan hastalarda normal popülasyona göre 10 ile 50 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. KBY olan hastaların antitüberküloz ilaçlarla tedavisinde iki önemli sorun vardır;

1. Antitüberküloz ilaçların doz ayarlanması ihtiyacı (Tablo 1).

2. Çoğunlukla anektodal verilere dayanan tedavinin süre ve tipi.

Primer antitüberküloz ilaçların 4'ü-isoniazid, streptomisin, etambutol ve pirazinamid-böbrek fonksiyonlarıyla önemli oranda etkilenmektedir. Isoniazid enzimatik asetilasyon yoluyla karaciğerde metabolize olsa da ilaç dozunun % 75 ile 95 kadarı

metabolitleriyle böbrekten atılmaktadır. Buna karşılık, isoniazid'in böbrekten atılması hepatik metabolizmayla karşılaştırıldığında yavaş asetilleyicilerde bile önemsiz kabul edilmektedir. Isoniazid 5 mg/kg/gün dozunda 300 mg'a kadar kullanılabileceği, ancak glomerüler filtrasyon oranı 10 ml/dk altında olanlarda dozun 150-200 mg'a düşülmesi önerilmektedir. Buna karşılık, bazı yazarlar böbrek bozukluğu olan veya dializ hastalarında isoniazid dozu 15 mg/kg'a kadar iyi tolere edildiğinden, isoniazid metabolitlerinin çoğunluğunun toksik olmadığından ve günde 200 mg altında terapötik etkinliğinin azaldığına dair veriler bulunduğundan isoniazid dozunun azaltılmaması ve serum seviyesi takip edilmesine gerek olmadığını savunmaktadırlar.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda isoniazid'in iyi bilinen bir yan etkisi de nörotoksisite'dir. Üremi normal piridoksin metabolizmasını bozduğu için bu hastalarda nörotoksisite daha fazla oranda görülmektedir. Piridoksin'in amin nörotransmitterlerin metabolizmasında ve gamma-aminobutirik asit oluşumunda önemli rolü vardır. KBY olan hastaların isoniazid kullanırken özellikle nörotoksisite gelişenlerde piridoksin takviyesinin günde 10

ile 50 mg'dan 50 ile 100 mg'a çıkılması gerektiği önerilmektedir.

Aminoglikozid türevi bir anti-tüberküloz ilaç olan streptomisin'in % 70 ile 90 oranında idrarla atıldığından glomeruler filtrasyon oranına (GFR) bağlı olarak serum yarılanma ömrü 2.5 saatten 100 saate kadar çıkabilmektedir. KBY'de streptomisin'in doz ayarlaması 7.5 mg/kg'dan 1 gr'a kadar verilerek doz aralığı GFR oranına bağlı olarak 24-96 saate çıkarılır.

Ethambutol büyük oranda böbrekten atılmaktadır. Anürik bir hastada ethambutol'ün yarılanma ömrü 3 ile 4 saatten 10 ile 11 saatte çıkmaktadır. Bu nedenle zirve serum seviyesi olan 2 ile 5 mcg/mL'ye ulaşmak için dozu 25 mg/kg/gün'den 15 mg/kg'a düşülmeli ve GFR bağlı olarak 24 ile 48 saatte bir verilmelidir. Bazı otörler optimal etki için zirve seviyesinin üzerinde durmaktadırlar ve doz azaltmaktansa doz aralığının açılması gerektiğini öne sürmektedirler.

Pirazinamid hemen hemen tamamen karaciğerde metabolize olsa da metabolitleri primer olarak böbreklerden atılmaktadır. Bu nedenle anürik bir hastada doz 25-35 mg/kg/gün'den 12-20 mg/kg/gün'e düşürülür veya doz aralığı 48-72 saatte çıkarılır.

Rifampisin karaciğerde aktif metaboliti olan 25-o-deasetilrifampisine çevrilmekte, bu metabolitin de çoğunluğu safra yoluyla küçük bir miktarı böbrek yoluyla atılmaktadır. Bu nedenle rifampisin böbrek yetmezliğinde normal dozdan verilebilir.

Hemodializ bazı antitüberküloz ilaçların farmakolojisini etkilemektedir. İsoniazid hemodializ yoluyla temizlenmektedir ve 5 saat içinde % 73'ü

ortadan kalkmaktadır. Bu nedenle, bu hastalara hemodializ sonrası ilacı normal dozda vermek gerekir. Streptomisin'de yüksek oranda dializabl'dır ve hemodializ sonrası 0.5-1 gr dozunda verilebilir. Ethambutol dozunun % 20 ile 40'ı dializ ile temizlenmektedir. Ethambutol dozu dializ sonrası 15 mg/kg'a düşülmelidir ve serum seviyesinin görme alanı ve renk ayrımıyla birlikte yakın takip edilmesi gerekir. Pirazinamid'in dializ yoluyla atılmasında kişiler arasında önemli farklılıklar olabilmektedir. Hemodializ sonrası ilaç 25 ile 35 mg/kg olarak verilebilmektedir. Rifampisin yüksek molekül ağırlığı, protein bağlanma oranı ve lipid çözünürlüğü nedeniyle önemli oranda dializabl değildir. Bu nedenle rifampisin dozunda değişiklik yapılmasına gerek yoktur.

Periton dializinin tüberküloz ilaçlarına etkisi yeterince çalışılmamış bir konudur.

Tüberküloz Tedavi Rejimleri

Böbrek yetmezliğinde tüberküloz tedavisi rejimlerini karşılatıran kontrollü bir çalışma veya konsensus rejimi yoktur. Bir çok otorite dializ tedavisi altındaki tüberkülozlu hastalara da dializ tedavisi almayan hastalara uygulanan tedaviyi vermektir. HIV pozitif hastalar ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalar gibi bazı özel gruplara hastalığın şiddetine, tipine ve mikobakterilerin duyarlılığına ve klinik belirti, kültür ve radyolojik bulguların düzelmesine bağlı olarak çok daha uzun süreli tedavi uygulanması gerekir. Hamilelik ve Puerperium'da Tüberküloz

Gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz özellikle 15-44 yaş aralığındaki gençleri

etkilemektedir. Bu dönem kadınların üreme çağı olduğu için gebelik döneminde tüberkülozla karşılaşılabilir. Gebeliğin tüberküloz üzerine etkisi Hipokrat'tan beri tartışılmaktadır. Hipokrat'ın tüberküloz üzerine olumlu etkilerinin olduğu görüşü 19. yüzyıla kadar devam etmiştir. 20. yüzyıldaki düşünce hamileliğin tüberkülozu kötüleştirdiği ve düşük yapılması gerektiğine kadar gitmiştir. 1950'li yıllarda Pridie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hamile tüberkülozların seyrinin hamile olmayanlarla farklı seyretmediği görülmüştür ve bu görüş bugün hala kabul edilmektedir.

Hamile hastada tüberküloz bulguları hamile olmayanlardan farklı değildir fakat erken semptomların non-spesifik olması, hamilelikte de halsizlik, iştahsızlık gibi belirtilerin görülmesi ve hekimin akciğer grafisi çektiirmedeki çekingenliği gibi nedenlerden hastalığın tanısı gecikebilmektedir. Hamilerde en sık pulmoner tüberküloz görülmektedir. Hastaların % 74'de öksürük, % 41'de kilo kaybı, % 30'da ateş görülmekte ve % 20'si asemptomatik olabilmektedir. Bu nedenle klinik şüphe bu hastaların tanısında son derece önemlidir.

Hamilelikte tüberküloz tedavisinde diğer ilaçlarda olduğu gibi en korkulan şey tüberküloz ilaçlarının özellikle ilk trimesterde teratojenik etkisidir. İsoniazid yüksek lipid çözünürlüğü ve düşük molekül ağırlığı nedeniyle plasentayı kolaylıkla geçip fetusda anne kanındaki düzeye ulaşabilmektedir. Hayvan çalışmalarında büyüme geriliği tespit edilmemiştir ve oluşabilecek demyelinizasyon ise piridoksin ile önlenabilmektedir. Karsinom ve annenin isoniazid kullanımıyla da bir ilişki

tespit edilmemiştir. Rifampisin normal dozunun 2.5 ile 10 katı verilen hayvan deneylerinde herhangi bir konjenital malformasyona rastlanmamıştır. Bir çalışmada hamileliklerinde rifampisinle karşılaşan 442 hastada (109'u ilk trimesterde) malformasyon oranında artış görülmemiştir. Bir başka çalışmada ise % 4.4 oranında görülen malformasyon diğer çalışmalara göre yüksektir. Ethambutol plasentayı geçmektedir. Ethambutol alan 638 annede % 2.2 oranında fetal malformasyon görülmüştür. Ethambutol alan ve 5-12. gestasyon haftalarında düşük yapan kadınların fetusları incelenmiş ve özellikle bu ilaçda korkulan optik sistemle ilgili herhangi bir malformasyona rastlanmamıştır. Pirazinamidle ilgili herhangi bir hayvan çalışması veya tedavi alanlarda malformasyon bildirilmemiştir. Streptomisin plasentayı geçerek fetusda annedekinin % 50 kan seviyesi oluşturmaktadır. Değişik hayvan deneylerinde görülen en önemli yan etki ototoksisite'dir. Fetal dönemde streptomisinle karşılaşan çocuklarda konjenital sağırılık bildirilmiştir. İn utero streptomisinle karşılaşmayla ototoksisite görülmesi nedeniyle hamilelik döneminde streptomisinden kaçınılmalıdır.

Tüberkülozlu hastalarda değişik çalışmalarda perinatal dönemli ilgili olarak düşük oranlarında, pre-eklempsi sıklığında, manüpilasyon gerektirecek zor doğum sıklığında artış ve perinatal mortalitede yüksek oranlar bildirilmiştir. Fakat bu hastaların çoğunda tanının geç konduğu unutulmamalıdır. Tanının zamanında konulup uygun kemoterapiyle tedavi edilen tüberkülozlu hastalarada perinatal

komplikasyon sıklığı tüberküloz olmayanlardan farklı değildir. Ancak ekstrapulmoner tüberkülozlardan omurilik, meninksler ve abdominal tüberkülozda fetusla ilgili düşük Apgar skoru, düşük doğum ağırlığı gibi komplikasyonların gelişme olasılığı normal insanlara göre yüksektir. Fetusda olduğu gibi tüberküloz tanısı konmada gecikildiğinde anneyle ilgili de obstetrik morbidite 4 kat, erken doğum oranı 9 kat artmaktadır.

Sonuç olarak, tedavi edilmemiş aktif bir tüberküloz hem anneye hem de fetusa hastalığın tedavisinden çok daha fazla zarar verir. Bu nedenle, hamile bir kadına en etkili tüberküloz tedavisinin verilmesi çok önemlidir. Sadece bu dönemde fetusa zarar verdiği bilinen tüberküloz ilaçlarından streptomisin ve diğer aminoglikozidler, teratojenik etkileri nedeniyle prokaniamid ve ethionamid'den kaçınmak gerekir. Ayrıca rifampisin kullanan kişilere oral kontraseptif kullanıyorsa etkisinin koybolabileceği söylenmeli ve korunmak için başka yöntemler tavsiye edilmelidir.

Emzirme

Primer antitüberküloz ilaçlarının süte geçme oranları değişkendir. Rifampisin'de çocuğa geçen ilaç dozu anne dozunun % 0.05'dir ve herhangi bir yan etkiye yol açmaz. Pirazinamid'in süte geçmesi çok düşük düzeydedir. Streptomisin süte % 50 ile 100 oranında geçer. Ancak oral olarak ilacın emilimi çok düşük olduğundan ilaç rahatlıkla kullanılabilir. Ethambutol'ün süt serum oranı yaklaşık olarak 1'dir. Sonuç olarak, tüberküloz ilaçları yenidoğana toksik etki yapacak düzeyde kan seviyesine ulaşmaz ve

hastalar primer tüberküloz ilaçlarını alırken rahatlıkla çocuklarını emzirebilirler.

Solid Organ Transplantasyonu ve Tüberküloz

Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda immünsupresyon nedeniyle tüberküloz gelişme oranı normal bireylere göre daha fazladır. Yapılan bir çalışmada solid organ transplantasyonu yapılan 380 hasta'nın 10'unda transplantasyon sonrası 2 ile 33. aylar arasında tüberküloz geliştiği görülmüştür. Renal transplantasyon yapılan hastalarda ise tüberküloz görülme oranı normal popülasyona göre 50 kat daha fazladır. Transplantasyon yapılan hastalarda tüberküloz tanı ve tedavisi atipik presentasyon ve tüberküloz ilaçlarıyla immünsupresif ilaçlar arasındaki etkileşim nedeniyle daha karmaşıktır. Klinik şüphe bu hastaların erken tanı ve tedavisinde son derece önemlidir. Örneğin genitoüriner sistem tüberkülozu olan renal transplantlı hastalarda erken organ rejeksiyonu görülmektedir.

Organ transplantasyonu yapılan hastalarda tüberküloz tedavisi normal hastalara göre çok daha uzun süreli olmalıdır. Çoğu merkez streptomisin içermeyen dörtlü tedavi rejimini en az 1 yıl boyunca uygulamaktadırlar. Tüberküloz ilaçlarını kullanırken dikkat edilmesi gereken bir konu da immünsupresif ilaç dozlarıdır. Rifampisin sitokrom P-450 enzim aktivitesini artırdığından kandaki siklosporin düzeyini düşürebilir ve prednisolon klirensini artırabilir. Bu nedenle kandaki immünsupresyon düzeyi azalarak organ rejeksiyonuna neden olabilir. Bu hastalarda ilaç kan düzeylerinin yakın takibi son derece önemlidir.

Tablo 1. Böbrek Yetmezliği ve Dializ Hastalarında Antimikobakteriyel İlaçların Doz Ayarlanması

İlaç	Yarılma Zamanı(st) N/Anürük	Normal Klirens	Hedef Serum Seviyesi (mcg/ml)	Normal erişkin dozu (GFR> 80 ml/dk)	GFR 50-80 ml/dk	GFR 10-50 ml/dk	GFR < 10 ml/dk	Hemodializ Dozu (HD)	Periton Dializ Dozu (PD)
İsoniazid	0.5-4/2-10	Hepatik (asetilasyo n)	3-5 zirve	5 mg/kg/gün, 300 mg'a kadar PO/IM/IV	Değişmez	Değişme z	Değişmez, yavaş asetilleyiciler de ½ doz verilebilir	HD sonrası normal doz	PD sonrası normal doz
Rifampisin	2-4/2-4	Hepatik (Sit P450)	8-20 zirve	600 mg/gün PO/IV	Değişmez	Değişme z	Değişmez	Değişmez	Değişmez
Pirazinamid	5-9/9-14	Hepatik (Pirazinoi k asit)	20-60 zirve	25-35 mg/kg/gün PO, max 3 gr	24 st'te	24 st'te	48-72 st'te veya 40 mg/kg haftada 3 gün veya 60 mg/kg haftada 2 gün veya 12- 20 mg/kg günde bir kez	HD sonrası 25-35 mg/kg veya 12-20 mg/kg/gün	Veri yok
Ethambutol	3-4/10-11	Renal (% 80)	2-5 zirve	15-25 mg/kg/gün PO	15 mg/kg 24 st'te	15 mg/kg 24-36 st'te	15 mg/kg 48 st'te veya 8- 10 mg/kg/gün	HD sonrası 15 mg/kg/gün veya 25 mg/kg HD'den 4-6 st önce	15 mg/kg PD sonrası 48 st'te bir
Streptomisin	2-3/100	Renal (% 70-90)	35-45 zirve	7.5-15 mg/kg/gün, 1 gr'a kadar, haftada 5 gün	7.5 mg/kg 24 st'te bir	24-72 st'te bir	72-96 st'te bir	0.5-1 gr HD sonrası*	20-40 mg/L dializatla yer değiştirm eli*
Amikasin	2-3/30-150	Renal (% 90-98)	35-45 zirve	7-10 mg/kg/gün, 1 gr'a kadar IM, haftada 5 gün	% 60-90'ı 12 st arayla	% 30- 70'i 12- 18 st arayla	% 20-30 24- 48 st arayla	HD sonrası 2/3 normal doz	15-20 mg/L dializarla yer değiştirm eli
PAS	1/23	Renal (% 85)	40-70 zirve	3 gr 6-8 st'te bir veya 4-6 gr 12 st'te bir	Böbrek yetmezliği nde verme			4 gr 12 st'te bir	
Sikloserin	10-12/-	Renal (% 66)	20-30 zirve	250-500 mg 12 st'te bir PO				HD sonrası 250-500 mg	
Ethionamid	2-3/-	Hepatik	1-5 zirve	250-500 mg 12 st'te bir	Değişmez	Değişme z	% 50	Değişmez	Değişmez
Kapreomisin	5/58	Renal (> %95)	35-45 zirve	1 gr/gün(15-30 mg/kg) IM 60- 120 gün sonra 1 gr haftada 2-3 gün	24-48 st'te bir	48-72 st'te bir	Haftada bir	1 gr HD sonrası haftada 3 gün	
Klofazimin	10-70 gün	Hepatik	0.5-2	100-200 mg/gün PO	Değişmez	Değişme z	Değişmez	Değişmez	Değişmez

* Oldukça değişken, serum seviyesine bak.

Bilinci Kapalı Hastalar

Bilinci kapalı hastalara standard kemoterapi tedavisi verilmelidir. İsoniazid ve rifampisin şurup formunda, pirazinamid tablet formunun ezilmesiyle nasogastrik veya enteral besleme tüpleri yoluyla verilebilir. Buna alternatif olarak, isoniazid ve rifampisin günde tek doz halinde intravenöz infüzyonla verilebilir. Streptomisin intramuskuler olarak uygulanır. Ancak bu formlardan isoniazid'in şurup ve intravenöz formları ülkemizde bulunmamaktadır.

Karaciğer Hastalığı

Tedavi öncesi karaciğer hastalığının varlığı, anti-tüberküloz ilaçlara bağlı karaciğer toksisite riskini artırabilir. Rifampisin, isoniazid ve pirazinamid'in hepsinin hepatotoksik olmasına rağmen diğer iki primer anti-tüberküloz ilaçlarına pirazinamid'in eklenmesi morbiditeyi artırmamaktadır. Alkolizm, kronik aktif hepatit, hepatit B veya C antijen pozitifliği veya siroz gibi kronik karaciğer hastalığı bulunanlarda yakın karaciğer fonksiyonlarının takibi gerekir. Özellikle tedavinin ilk 2 ayında haftalık, sonraki dönemde 2 haftada bir karaciğer fonksiyon testi kontrolü önerilmektedir.

Kortikosteroidler

Rifampisin kullanan hastalarda başka bir nedenle kortikosteroid kullanılıyorsa enzim indüksiyonu nedeniyle ilacın atılımı artacağından steroid dozu artırılması gerekir. Bunun dışında steroidler anti-tüberküloz ilaçlara ilave olarak perikardit, evre II ve III menenjit ve endobronşial tüberkülozlu hastalara verilmelidir. Ayrıca kortikosteroidler üreterler, plevral effüzyon, yaygın akciğer

tüberkülozunda ve anti-tüberküloz ilaçlara bağlı hipersensitivite reaksiyonunu önlemek için verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Pien DF, Younnoazai BG, Pien BC. Mycobacterial Infections in patients with chronic renal disease. In Pien FD, Berman SJ (eds). Infectious Disease Clinics of North America, Infection in patients with chronic renal failure. 2001; 15 (3); 851-875.
2. Joint tuberculosis committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998; 53: 536-548.
3. Cengiz K. Increased incidence of tuberculosis in patients undergoing hemodialysis. Nephron 1996; 73: 421-424.
4. Al Shohaib. Tuberculosis in chronic renal failure. J Infect 2000; 40: 150-153.
5. Mitchison DA: Tuberculosis in patients having dialysis. Br. Med J 1980; 280: 1186.
6. Yılmaz A, Sever MS, Türkmen A, Ecder T, Beşışık F, Tabak L, et al. Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1872-1875.
7. Dowdy L, Ramgopal M, Hoffman T, Ciancio G, Burke G, Royh D, et al. Genitourinary tuberculosis after renal transplantation: report of 3 cases and review. CID 2000; 32: 662-666.
8. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and puerperium. Thorax 2001; 56: 494-499.
9. Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, et al. Treatment of tuberculosis during pregnancy. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 65-79.
10. Pridie RB, Stradling P. Management of tuberculosis during pregnancy. BMJ 1961; 3: 78-81.
11. Steen JSM, Stainton-Ellis DM. Rifampisin in pregnancy. Lancet 1977; ii: 604-605.