

Tüberküloz İlaç Yan Etkileri ve Klinik Yaklaşım

Prof.Dr. R. Oktay Gözü

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

Tüberküloz tedavisinin başlangıcında temel ölçüm olarak:

- 1- Tam kan sayımı (özellikle Trombosit)
- 2- Hepatik enzimler,
- 3- Bilirubinemi,
- 4- Serum Kreatinin düzeyi,
- 5- Kan üre nitrojeni ölçülmelidir.

Bunların dışında kullanılan her ilacın özel yan etkilerinin araştırılması için ayrı testler yapılmalıdır:

Pyrazinamid kullanan hastalarda:

Serum ürik asit düzeyi;

Ethambutol kullananlarda;

- 1- Kırmızı –Yeşil renk ayırma testi
- 2- Periferik görme testi (Perimetre)

Streptomycin kullananlarda;

- 1- (50 yaşın üzerindeki hastalarda) odiyometrik işitme testi
- 2- Konuşmayı anlama testleri yapılmalıdır.Tüm kemoterapötikler kullanılırken hepatik testler ve bilirubinemi düzeyleri araştırılmalı ve aylık kontroller ile takip edilerek ilaç toksisiteleri erkenden saptanmalıdır.Eski karaciğer hastalığı olanlar ve alkol kullananlar ile gençlerde görülen ağır tüberküloz (Miliyer ve meningeal tbc) formlarında

hastalarda karaciğer fonksiyonları daha erken bozulabilir.

Bütün hastalarda (Erişkin ve genç) yan etkilerin ve klinik değişikliklerin kemoterapi süresince araştırılması yan etki oluşması muhtemel olguların sıkı takibi gereklidir.

Sağlık ocağı ve verem dispanserlerinde görevli sağlık personelinin hastaların semptomlarını ve rutin laboratuvar sonuçlarını iyi takip etmeleri önemlidir.Rutin testler içinde subklinik olarak ilaç toksisitesini düşündüren durumlarda ileri laboratuvar incelemeleri de yapılmalıdır.

Minor yan etkilerden olan gastroentestinal intolerans görüldüğünde semptomatik tedavi yapılmalı ve tbc tedavisine devam edilmelidir

Pirazinamid kullanan hastalarda görülen artraljilere karşı salisilat kullanılması iyi sonuç verir.

Kısa süreli tbc tedavilerinde ilaca bağlı olarak hepatit yan etkisi sık görülmektedir.

Hipersensitivite reaksiyonlarında ve raş görüldüğünde izoniazid ve rifampisin yan etkisi düşünülmelidir.Bu ilaçlar düşük dozlarda verilmeye başlanır ve desensitize

edilerek asıl doza yavaş yavaş yükseltilmelidir.

Kontrendikasyona neden olan ilaç ve bulgular şöyledir;

*Rifampisin:Trombositopeni,şok ve böbrek yetmezliği

*Ethambutol:Görme bozukluğu

*Streptomisin:İşitme ve denge bozukluğu

*Thiacetazone:Agranülositoz ve eksfoliyatif dermatit

Entolerans veya toksisite saptanan ilaç kesilmeli ve yeni bir ilaç rejimine geçilmelidir. İlaça ara verildiği durumlarda tedavi süresi uzatılabilir veya en iyisi hasta özel bir merkeze gönderilir.

Gebelik ve emzirme durumlarında SM hariç tedaviye devam edilir. Mümkünse kısa süreli (6 Aylık) tedavi uygulanmalıdır.

İLAÇLAR VE YAN ETKİLERİ :

A- İSONİAZİD : Yan etki görülme oranı % 5,4'tür.

1- Kontrendikasyonları :

a) Bilinen hipersensitivite (Hiperemi+Raş)

b) Aktif hepatik hastalık

2- Terapötik Dozda Tedbir:

Özellikle alkolik, diyabetik, malnütrisyon ve HIV (+) lerde

a) Tedaviden önce ve tedavi süresince hepatik testler yapılmalı,

b) Periferik nöropati, optik nörit ve toksik psikoz saptandığında B6 vit. verilmeli,

c) Eplipsi'si olanlarda epilepsi ilaç dozu yükseltilmelidir

3- İlaç Etkileşimi:

a) Fenitoin ve Karbamazepin gibi antiepileptik ilaçların karaciğerdeki metabolizmasını, etkileyerek seviyelerinin yüksek değerlerde kalmasına neden olur. Antiepileptik dozunu azaltmak gerekir.

b) Aluminyum hidroksit isoniazid'in emilimini engeller,

c) İNH Rifampisin ile birlikte hepatotoksisite riskini artırır.

4-Doz aşımı: ½ ile 3 saat arasında belirti verir.

a)Bulantı, kusma ve karın ağrısı,

b)Başdönmesi, bulanık görme, nistagmus, midriosis,

c)Konuşma bozukluğu,

d)Solunum yetmezliği, stupor, koma ve ölüm,

e)Taşikardi, hipoksemi, lökositoz ve metabolik asidoz görülebilir,

f)Tedavi: B6 vitamini verilir. Gastrik lavaj yapılır ve mideye 1 gr/kgr. Aktif kömür verilir. İV Diazem yapılır. Sonuç alınamaz ise hemodiyaliz uygulanabilir.

B- RİFAMPİSİN :

1- Kontrendikasyonları:

a) Bilinen hipersensitivite (Hiperemi+Raş)

b) Hepatik disfonksiyon

2- Terapötik Dozda Tedbir:

a) Isoniazid ile birlikte kullanıldığında hepatotoksisite riski yükselir. Tedavi öncesi ve devamında hepatik testler yapılmalıdır. Alkol, diyabet ve malnütrisyon hepatotoksisiteyi artırır.

- b) İmmunolojik reaksiyonlara ve antikor oluşmasına bağlı olarak böbrek yetmezliği ve oligüri olabilir.
 - c) Hemoliz, trombositopenik purpura ve şok görülebilir. İlaç kesilince düzelir. Aylık kan tablosu incelenmelidir.
 - d) İdrar, ter, tükürük, balgam ve gözyaşı ve lensler kırmızı renkli olabilir. Önemli değildir.
 - e) Gastrointestinal intolans (Psödomembranöz kolit) ve bulantı olabilir.
 - f) Ateş, gribal enfeksiyona benzer bulgular görülür.
 - g) Gebeliğin ilk 3 ayında kullanılmamalıdır. Teratojenik etkisi olabilir. Ayrıca yeni doğan çocukta kanama riskini artırır. K vitamini kullanılmalıdır.
- 3- İlaç Etkileşimi:
- a) Rifampisin Isoniazid ile birlikte kullanıldığında hepatotoksikite riski artar.
 - b) Folik asit ve B₁₂ vitaminin mikrobiyolojik sentezini engeller. B vitaminleri verilmelidir.
 - c) Safra ile atılan radyoopak maddelerin ve sulfobromftalein'in atılımını engelleyerek kan seviyelerinin yüksek kalmasına neden olur.
 - d) Östrojen, kortikosteroid, fenitoin, sülfonilüre, kinidin, digital, antikoagülan, teofilin ve oral kontraseptiflerin karaciğerdeki metabolizmalarını hızlandırarak kan seviyelerini düşürür ve etkilerini azaltır.

4- Doz Aşımı:

- a) Santral sinir sistemi depressiyonu;
 - b) Kırmızı adam sendromu,
 - c) Pulmoner ödem ve kalp durması görülebilir.
- Tedavi için gastrik lavaj, oral aktif kömür 1gr/kg. verilmesi ve semptomatik tedavi ile karaciğer enzimlerinin düşürülmesi gereklidir.

C- PİRAZİNAMİD ve MORFAZİNAMİD:

1- Kontrendikasyonları:

- a) Hipersensitivite (Hiperemi+raş),
- b) Ağır hepatik yetmezlik,
- c) Porfiri.

2- Terapötik Dozda Tedbir:

- a) Karaciğerde hidralize ve hidroksile olduğu için serum transaminaz seviyeleri devamlı takip edilmelidir.
- b) Renal glomerul filtrasyonuna geçerek ürat atılımını engeller ve Gut Hastalığına neden olabilir. Bulantı, kusma, artralji ve ilaca bağlı ateş görülür.
- c) Kan şekeri seviyesini yükseltebilir.
- d) Ürtiker ve raş görülebilir. Antistominik verilir.

3- İlaç Etkileşimi:

- a) Ürik asit atılımını arttıran ve Gut'ta kullanılan Ürikozürik ilaçlara (Allopürinal) karşı antagonist etki görülebilir.
- b) Diğer tüberküloz ilaçlarının toksik etkisini artırır.

4- Doz Aşımı:

- a) Hepatotoksikite: 50 mgr./Kgr./Gün kullanıldığı zaman karaciğer

enzimleri yükselir, akut karaciğer hasarı olur.

- b) Renal yetmezlik ve tubulointerstisyel nefrit gelişebilir. Gut hastalığı provoke olur. Destek tedavisi ve oral aktif kömür (1gr./Kgr.) verilmelidir.

D-ETAMBUTOL:

- 1- Kontrendikasyonları:
 - a) Hipersensitivite (Hiperemi-Raş)
 - b) Optik nevriti olanlar,
 - c) Görme bozukluğu olanlar,
 - d) Kreatinin klirensi 50 ml/dak. olanlar,
 - e) 5 yaşından küçük çocuklar.
- 2- Terapötik Dozda Tedbir:
 - a) Görme keskinliğinde ve periferik görmede azalma, yeşil renk görme kaybı olur.
 - b) Periferik nörit ve trombositopeni görülebilir.
 - c) Renal eliminasyonu azaldığında serumda ürik asit seviyesi yükselir ve gut artriti oluşabilir.
- 3- İlaç Etkileşimi saptanmamıştır.
- 4- Doz Aşımı:
 - a) Karın ağrısı, bulantı ve kusma.
 - b) Mental konfüzyon ve nöropati,
 - c) Görme hallüsinasyonları,
 - d) Böbrek bozuklukları ve kanda ürat yüksekliği olabilir. Bu durumda diyaliz gerekebilir.Doz aşımında gastrik lavaj ve oral aktif karbon 1gr./kgr. Uygulanmalıdır.

E- STREPTOMİSİN:

- 1- Kontrendikasyonları
 - a- Hipersensitivite bulguları
 - b- Nöromusküler ileti bozuklukları
 - c- 8. sinir bozuklukları (vestibüler yetmezlik ve ototoksik durumlarda)
 - d- Nefrotoksisitesi olanlarda
 - e- Gebelerde.
- 2- Terapötik dozda tedbir
 - a) Renal bozukluklarda ilaç birikimine bağlı olarak çinlama, kusma, baş dönmesi gibi vestibüler ve duyma bozukluğu gibi ototoksikite belirtileri olur.
 - b) Miyasteni gibi nöromusküler ileti bozukluklarında ve kürar kullanımında dikkatli kullanılmalıdır.
 - c) Nefrotoksikite yönünden böbrek testleri devamlı izlenmelidir.
- 2- İlaç Etkileşimi
 - a) Nöromusküler iletiyi etkileyen küror ve benzeri ilaçlar
 - b) Ototoksik alabilecek diğer amiroglikozidler ve furosomid gibi diüretikler
 - c) Nefrotoksik ilaçlar (aminoglikozidler, amfoterisin-B, sefalosporinler, sisplatin, etakrinik asit) ile birlikte

kullanıldığında toksik etkisi artar.

3- Dozaşımı:

Böbreklerden atıldığı için böbrek yetmezliği olanlarda, yaşlı ve çocuklarda serumdaki değerleri yüksek olabilir ve toksisiteye sebep olur. Gebelerde kullanılmamalıdır. Fetasta 8. sinir lezyonları meydana gelir.

F-TİASETAZON

1- Kontrentikasyonlar

- a-Hipersensitivite (Stevens-Johnson Sendromu)
- b-Hepatotoksisite

2- Terapötik dozda tedbir

- a-Hepatik enzim ve odiyometrik kontrolleri gereklidir.
- b-Hepatotoksisite % 20 kadardır. Toksik epidermal nörolisis ve mukozalarda soyulma olabilir. Antistaminikler kullanılır

3- İlaç etkileşimi:

Diğer Tüberküloz ilaçları toksik etkilerini artırır.

4-Dozaşımı:

- a-Bulantı, kusma ve hepatik yetmezlik
 - b-Nadiren ototoksisite, agranülositoz, trombositopeni olur
- Gastrik lavaj ve aktif karbon 1 gr/kg verilir

G-SİKLOSERİN

1- Kontrendikasyonları:

- a- Psikotik durumlar, konvülsiyonlar ve nörolojik durumlar
- b- Gebelik ve emzirme durumu,
- c- Renal yetmezlik
- d- Hepatik yetmezlik
- e- Hipersensitivite
- f- Alkoliklerde

2-Terapötik dozda tedbir:

- a- Psikojenik yan etki sıklığı % 15 civarındadır
- b- M.SS.yan etkileri (vertigo, tremor, konfüzyon, depresyon) olduğunda ilacın dozu azaltılmalı veya ilaç kesilmelidir.
- c- Deride döküntü ve allerjik dermatit olduğunda doz azaltılmalı veya ilaç kesilmelidir.
- d- Hepatik ve renal testler düzenli kontrol edilmelidir.

3- İlaç Etkileşimi:

INH ve Etionamid ile birlikte periferik nöropati yapabilir.

4- Doz Aşımı:

- a) Baş ağrısı, sersemlik, vertigo, tremor.
- b) Konvülsiyon, psikoz,
- c) Nadiren koma ve ölüm,
- d) Böbrek ve karaciğer yetmezliği,
- e) Kalp yetersizliği.

Tedavisinde B6 vitamini ve Benzodiazepin verilir. Gastrik Lavaj ve oral

aktif karbon 1 gr/kgr uygulanır.

H- ETİONAMİD ve PROTİONAMİD:

- 1- Kontrendikasyonları:
 - a) Gebelik ve emzirme durumu,
 - b) Hepatotoksisite,
 - c) Bilinen hipersensitivite (Döküntü ve raş)
- 2- Terapötik Dozda Tedbir:
 - a) Gastrointestinal bulgular olursa ilaç yemekten sonra verilir veya kesilir.
 - b) Psikişik ve nörolojik bulgular takip edilmeli,
 - c) Tiroid hormonu sentez ve salınımını engeller kesilince hipotiroidi düzelir.
 - d) Karaciğer testleri takip edilmelidir.
 - e) Deride döküntü ve seboreik erüpsiyon olursa antihistamin verilir.
- 3- İlaç Etkileşimi:
 - a) INH ile birlikte verildiğinde psikişik bozukluk oranı artar.
 - b) Diğer tüberküloz ilaçları ile birlikte hepatik toksisite oranı artar.
 - c) Tiroid hormonu kullanıldığında doz arttırılmalı,
 - d) Sikloserin ile birlikte nadiren ensefalopati yapar.
- 4- Doz Aşımı:

- a) Gastrik lavaj ve oral aktif karbon 1 gr/kgr. uygulanmalı.
- b) Piridoxin (B6 Vitamini) verilmeli,
- c) Semptomatik tedavi uygulanır.

İ- PARAAMİNOSALİSİLİK ASİT (PAS):

- 1- Kontrendikasyonları:
 - a) Peptik ülser,
 - b) Hipersensitivite,
 - c) Renal yetmezlik,
- 2- Terapötik dozda tedbir:
 - a) Gastrointestinal belirtiler (bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı) olunca ilaç azaltılır veya kesilir.
 - b) Kristalüri olunca renal testler yapılır ve pH yükselterek önlenir.
 - c) Guvatr miksödem ve löfler sendromu gelişebilir. İlaç kesilmelidir.
 - d) Deri döküntüleri, enfeksiyöz mononükleoz benzeri lökopeni olursa ilaç kesilir.
 - e) İlaça intalerans varsa dozu yavaş yavaş arttırılır. Yemekten sonra verilir.
- 3- İlaç Etkileşimleri:

Rifampisin ile birlikte kullanılırsa rifampisin emilimini azaltır.
- 4- Doz Aşımı:

Nadiren olur. Gastrik lavaj ve oral aktif karbon 1 gr/kgr. uygulanır.

K- KAPREOMİSİN:

- 1- Kontrendikasyonları:
 - a) Renal yetersizlik,
 - b) 8.sinir harabiyeti,
 - c) Hipersensitivite (hiperemi+raş)
 - d) Gebelik ve emzirme
- 2- Terapötik Dozda Tedbir:
 - a) Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde devamlı enzim kontrol tetkikleri yapılır.
 - b) İşitme ve denge kusurlarında KBB incelemesi ve gerekirse ilaç kesilmesi uygundur.
 - c) Ürtiker döküntü ve kan sayımı değişiklikleri olabilir. Devamlı kan kontrolü ve antihistaminik uygulaması yapılır.
 - d) Enjeksiyon bölgesinde ağrı ve endürasyon olabilir. Alkol parsumanı ve antifoljistik verilir.
- 3- İlaç Etkileşimi:
 - a) Diğer antitüberküloz ilaçlarla beraber nefrotoksitesi artar,
 - b) Sisplatin ve aminoglikozidlerle birlikte oto ve nefrotoksite görülme oranı artar.
 - c) Streptomisin ile çapraz rezistans görülür
- 4- Dozaşımı
Nöromüsküler blok görülebilir.
Çizgili kaslarda kürar benzeri etki yapar. Tedavi kesilmelidir

L-FLUOROKİNOLONLAR (SİPROFLOKSASİN VE OFLAKSASİN)

- 1-Kontrendikasyonları:

- a- Epilepsi ve konvülsiyon hikayesi olanlar
 - b- Gebelik ve emzirme durumu
 - c- Hipersensitivite (Hiperemi+ Raş)
 - d- 18 yaş altındakilerde
- 2- Terapötik dozda tedbir:
 - a- Gastrointestinal semptomlar görülebilir.
 - b- Gelişmekte olan kıkırdak dokusu tarafından tutulur. Eklem ağrısı ve eklem bozukluğu yapar. 18 yaşından küçüklerde bu nedenle kullanılmaz.
 - c- Uyuşma, baş dönmesi gibi sinirsel etkiler olabilir. İlaç kesilir.
 - d- Hipersensitivite görülürse güneş ışığından uzak durmalıdır.

3-İlaç Etkileşimi:

- a- Kortikosteroid alanlarda tendon hasarı ve enflamasyonu görülebilir.
 - b- Antiasitler emilimini azaltır
 - c- Teofilin , konvülsiyon riskini artırır.
- 5- Doz aşımı:
İlaç kesilir. Oral Aktif karbon verilir ve gastrik lavaj yapılır.

M- MAKROLİD'LER (KLARİTROMİSİN)

- 1- Kontrendikasyon.
 - a- Gebelik ve emzirme,
 - b- Nefrotoksite
 - d- Hipersensitivite
- 2- Terapötik dozda tedbir:

- a- Gastrointestinal bozukluk semptomları (bulantı, kusma karın ağrısı, dispepsi) dış ve dilde renk ve tat bozuklukları olabilir. Semptomatik tedavi yapılır
 - b- Artralji ve miyalji yapabilir. Antifoljistik verilir.
 - c- Psikoz ve konfüzyon olursa ilaç kesilir.
 - d- Allerjik deri döküntüsü gelişebilir. İlaç kesilir.
- 3- İlaç Etkileşimi:
- a) Antihistaminikler ile birlikte aritmilere sebep olur.
 - b) Antiasitler barsaktan emilimini azaltır.
 - c) Antikoagülanların etkisini arttırarak kanama riskini arttırır.
- 4- Doz Aşımı:
- Nefrotoksisite ve aritmilere neden olur. İlaç kesilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Treatment of Tuberculosis, Guidelines for National Programmes, WHO, Geneva, 1993.
- 2- StorkCM, Hoffman R.S: Toxicology of Antituberculosis Drugs, Tuberculosis (İn : ROM W.N, Goray S), Little, Brown and Comp-Boston, New York, Toronto, London, 1996.P:829
- 3- Türkiye İlaç Klavuzu, 2001 Formülleri, İlaç Endüstrisi Eşverenler Sendikası, Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş-İstanbul, 2001
- 4- Tüberküloz İlaçları Toksisitesi ve Direnç, Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları (Ed: Nihat Özyardımcı), Uludağ Üniversitesi Basımevi- Bursa 1999, s:176
- 5- Rossman MD, Eyuboğlu FO.: Clinical Presentation and Treatment of Tuberculosis, (İn: Fishman's Pulmoner Diseases and Disorders) III. Ed., Mc Graw- Hill-New York, 1998. p: 2483