

Tüberküloz Tedavisi

Dr. Önder Öztürk



Sunum Planı

- 1) Tüberküloz tedavisinin hedefleri ve ilkeleri
- 2) Doğrudan gözetimli tedavi
- 3) Tüberküloz tedavisinde teorik model
- 4) Temel antitüberküloz ilaçları ve rejimler
- 5) Çocukluk çağı tüberküloz tedavisi
- 6) Koruyucu tedavi
- 7) Tüberkülozda cerrahi endikasyonları
- 8) Tüberküloz ilaçlarının yan etkileri
- 9) Özel durumlarda tüberküloz tedavisi
- 10) Çok ilaca dirençli tüberküloz tedavisi
- 11) Tüberküloz tedavisinde yeni ilaçlar

Tüberküloz tedavisinin hedefleri

- a) Balgam kültürlerini en kısa sürede negatifleştirmek
- b) Hasta bireylerde kür sağlamak ve nüksleri önlemek
- c) M.tüberculosis'in sağlıklı bireylere yayılımını en aza indirebilmek
- d) İlaça dirençli tüberküloz hastalığının ortaya çıkmasına engel olmak
- e) Ölümleri önlemektir.

Tüberküloz tedavisinin ilkeleri

- a) Kısa süreli standart tedavi rejimleri seçilmelidir.
- b) İlaçlar doğrudan gözetimli tedavi (DGT) ile düzenli kullanılmalıdır.
- c) İlaçlar yeterli süre kullanılmalıdır.

Doğrudan gözetimli tedavi (DGT)

- a) Eğitilmiş ve denetim yapılan bir kişinin, hastanın ilaçlarını yuttuğunu gözlemesidir.
- b) DGT uygulaması ile tedavi başarısı ve kür oranları artarken hastalık insidansı hızla düşmektedir.

Doğrudan gözetimli tedavi stratejisi (DGTS)

- a) TB kontrol aktivitelerinin sürekliliğini ve bütünlüğünü sağlamak için hükümetin kararlılık içinde olması.
- b) Sağlık kurumlarına kendileri başvuran semptomlu hastalarda balgam yayma mikroskopisi yaparak pasif olgu bulma.
- c) En azından bütün yayma pozitif olgular için, altı-sekiz aylık rejimler kullanarak standart kısa süreli ilaç tedavisi uygulamak.
- d) 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.
- e) Gerekli bütün anti-TB ilaçların düzenli, kesintisiz sağlanması.
- f) Her hasta için olgu özelliklerini, tedavi sonuçlarını ve TB kontrol programının bütününe performansını değerlendirmeye olanak sağlayan standart bir kayıt ve raporlama sistemi.

DGTS-Artı

Çok-ilaca dirençli TB'un (ÇİD-TB) önemli boyutlarda olduğu bölgelerde önerilen stratejidir.

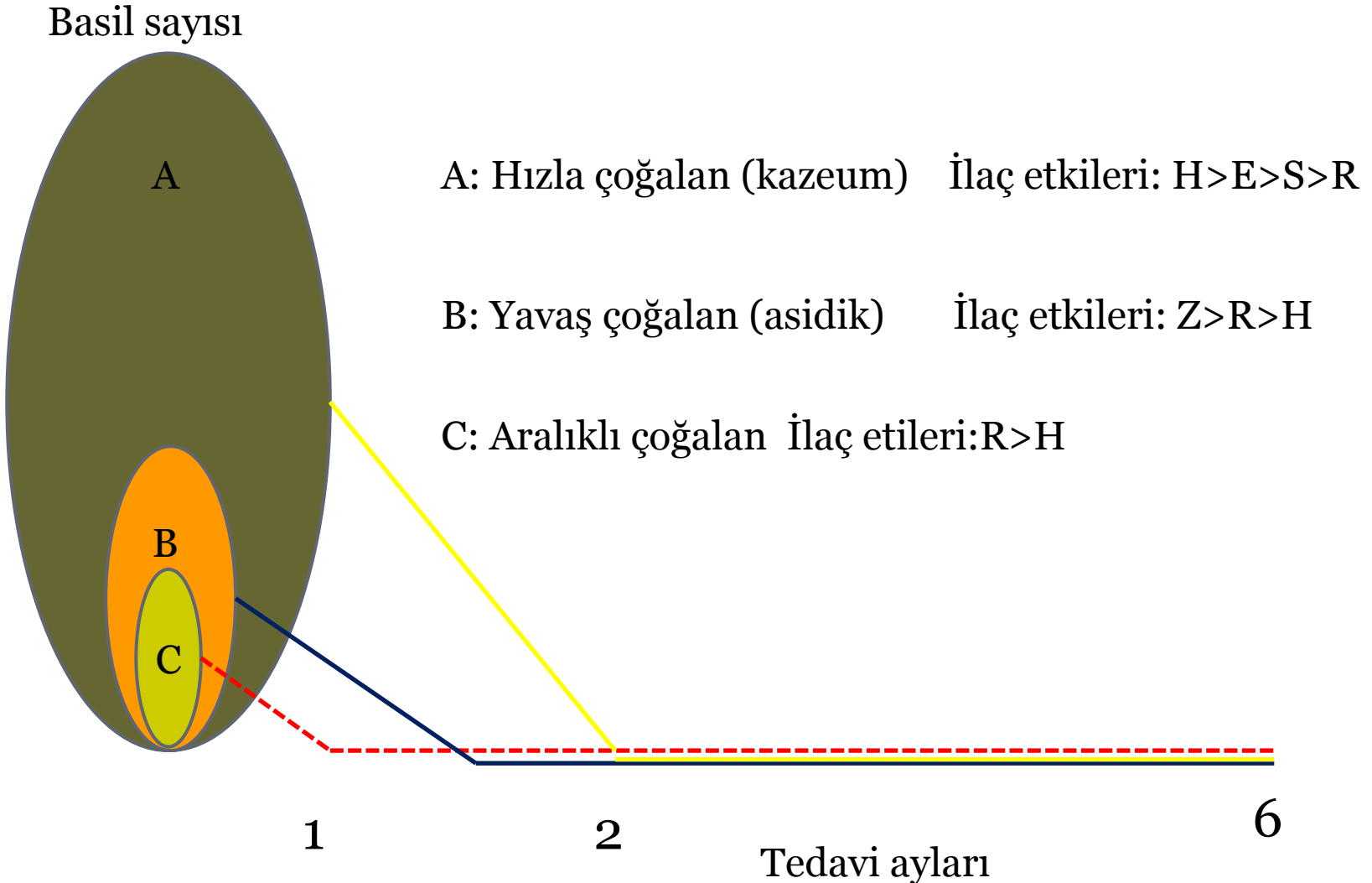
DGTS stratejisinin başarıyla uygulanmasına ek olarak ikinci-grup TB ilaçlarının kullanılmasını içeren bir yaklaşımdır.

Başarılı DGTS uygulaması ile yeni ÇİD-TB olgularının ortaya çıkması önlenirken, var olan ÇİD-TB olgularının da tedavi edilmesini sağlamak amaçlanır.

Antitüberküloz tedavisinin üç temel özelliği

- a) Hastalanmış konakçının dokularında çoğalmakta olan çok sayıdaki basilleri hızla öldürür; *erken bakterisidal aktivite*
- b) İlaça dirençli suşların gelişimini engeller; *edinsel ilaç direncini önlemek*
- c) Nükslerin ortaya çıkışına engel olabilmek için hastalıklı bölgelerdeki gerek aralıklı gerekse de yavaş çoğalan basilleri etkili bir şekilde elimine edip sterilizasyon sağlar; *nüksleri önlemek için sterilizasyon*

Tüberküloz tedavisinde teorik model



Erken bakterisidal aktivite:

Topluluk A ; hızla çoğalmakta olan çok sayıda basil topluluğuna etki eden ilaçlar.

INH en yüksek bakterisidal aktiviteye sahip olan ilaçtır.

Direnç gelişimini önleyici etki:

En etkili olan iki ilaç: INH ve RIF

Nüksleri önlemek için sterilizasyon:

Topluluk B ve C: Dokuları sterilize etmek ya da basilin canlılığını yeterince azaltmak tedavinin son aşmasıdır.

En güçlü sterilizan etki: RIF ve PZA

Temel antitüberküloz ilaçlar

Temel ilaç (kısaltma)	Önerilen doz (doz sınırı) mg/kg olarak			
	Günlük		Haftada 3 doz ^a	
İzoniiazid (H)	5	(4-6)	10	(8-12)
Rifampisin (R)	10	(8-12)	10	(8-12)
Pirazinamid (Z)	25	(20-30)	35	(30-40)
Streptomisin (S)	15	(12-18)	15	(12-18)
Etambutol (E)	15	(15-20)	30	(20-35)
Tiasetazon ^b (T)	2,5		kullanılmaz	

DSÖ, haftada iki doz uygulanan tedaviyi önermemektedir.

DSÖ'nün önerdiği temel antitüberküloz ilaçlarına formülleri

Tek tek ilaçlar

İlaç	Doz şekli	Gücü
İzoniiazid	tablet	100 mg, 300 mg
Rifampisin	tablet ya da kapsül	150 mg, 300 mg
Pirazinamid	tablet	400 mg
Etambutol	tablet	100 mg, 400 mg
Streptomisin	flakon içinde injeksiyon için toz	1 g

Sabit-doz bileşik tabletler

İki, üç ya da dört tüberküloz ilacının bulunduğu, fiks doz ilaç tabletleri ilaçların tek olarak kullanılmasına göre bazı üstünlükleri vardır.

- 1) Reçeteleme hataları daha az olacaktır. Doz önerileri daha basittir ve hastanın ağırlığına göre doz ayarlaması daha kolaydır.
- 2) Yutulacak tabletlerin sayısı daha azdır. Hasta uyumu artacaktır.
- 3) Eğer tedavi gözetimli değilse, hastalar içilecek ilaçların bazılarını seçemezler.

İlaçların sabit-doz bileşikleri

İlaç	Doz şekli	Günlük kullanımda gücü	Haftada 3 kez kullanımda gücü
İzoniiazid+rifampisin	-tablet	75 mg+150 mg 150 mg + 300 mg	150 mg + 150 mg
	-tablet ya da granül paketi ^b	30 mg + 60 mg	60 mg + 60 mg
izoniyazid+etambutol	-tablet	150 mg+400 mg	-
izoniyazid+tiasetazon	-tablet	100 mg+50 mg 300 mg+150 mg	- -
İzoniiazid+rifampisin+pirazinamid	-tablet	75 mg+150 mg+ 400 mg	150 mg+150 mg + 500 mg
	-tablet ya da granül paketi ^b	30 mg+60 mg+150 mg	-
izoniyazid+rifampisin+pirazinamid+etambutol	-tablet	75 mg+150 mg+ 400 mg+275 mg	-

^a Essential drugs: WHO Model List (revised December 1999). In: WHO drug information, 1999, 13(4):249-262.

^bÇocuklarda kullanmak için.

Aralıklı (intermitan) kullanım

İzoniiazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol haftada üç kez verilince günlük verilen kadar etkili olabilir.

Tiasetazon, aralıklı verilince etkisiz olan tek antitüberküloz ilaçtır.

- 1) Haftada üç kez ilaç kullanımı, gözetimi kolaylaştırır, daha az ziyaret gerektiği için maliyetleri ve sıkıntıyı azaltır ve gınaşırı, hastaları getirebilme çabası için personeli serbest bırakır.
- 2) Program koşullarında yüksek düzeylerde etkinliği olan en büyük iki TB programında (Çin ve Hindistan) tümüyle aralıklı rejimler kullanılmaktadır.
- 3) İdame döneminde izoniiazid ve etambutol kullanılacaksa, başlangıç döneminde aralıklı tedavi önerilmemektedir.

Standart rejimler

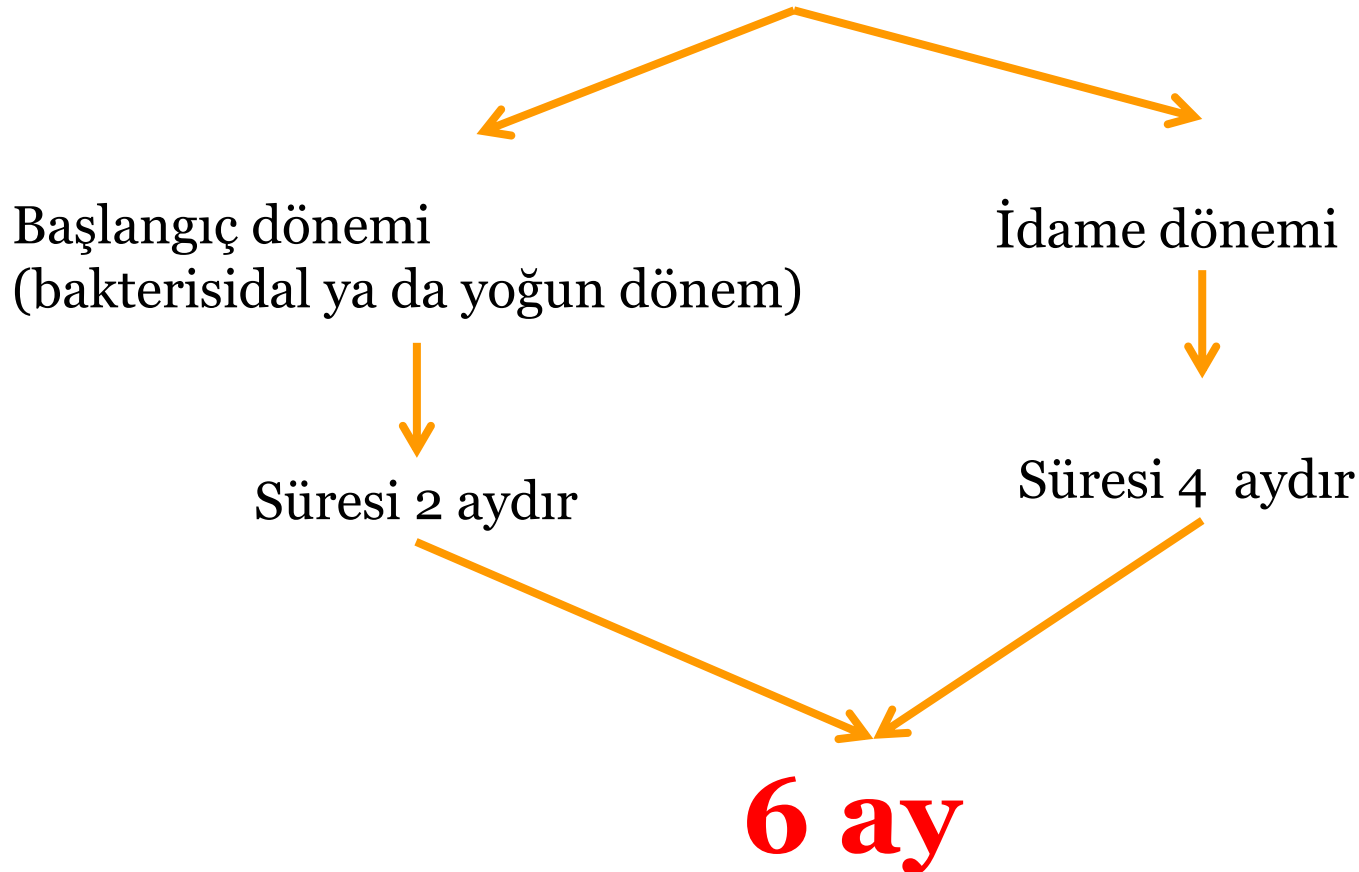
Standart rejimlerin, bireysel ilaç reçetelemeye şu üstünlükleri vardır:

- 1) Reçetelemede hataları azaltır, böylece ilaç direnci gelişme riskini azaltır.
- 2) İlaç ihtiyacının tahminini, satın almayı, dağıtımı ve izlemeyi kolaylaştırır.
- 3) Personel eğitimini kolaylaştırır.
- 4) Maliyetleri azaltır.
- 5) Hastalar bir yerden başka bir yere gittiklerinde düzenli ilaç teminini kolaylaştırır

- a) Günlük dozlar 3 ya da 4 vücut ağırlığı grubunda standartlaştırılabilir, örneğin 30-39, 40-54, 55-70 ve 70 kg üzeri
- b) Hastaların çoğu için tek bir doz ve birlikte 60 yaş üzeri hastalar için rifampisin ek dozu ile çocuklara bireysel hesaplama yapılabilir; Hindistan'da olduğu gibi.

Önerilen standart tedavi rejimleri

Etkin tüberküloz tedavisi



Olgu tanımı	Başlangıç dönemi	İdame dönemi
Yeni olgu	2 ay HRZE ya da HRZS	4ay HR
Çocuk TB	2 aya HRZ	4 ay HR
Menenjit, miliyer, kemik-eklem TB	2 ay HRZE ya da HRZS	7-10 ay HR
Tedaviyi terk eden dönen Nüks olgular	2 ay HRZES 1 ay HRZE	5 ay HRE
Tedavi başarısızlığı olmuş olgular Kronik olgular	Uzmanlaşmış merkezlerde ikinci grup ilaçlarla tedavi edilir	

*Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz olguları aynı tedavi rejimleri ile tedavi edilir. Bazı uzmanlar ciddi maluliyet ve mortalite riski olduğu için **menenjit tüberkülozun toplam 9-12 ay tedavi edilmesini**; tedavi yanıtını değerlendirmedeki zorluklar nedeniyle **kemik eklem tüberkülozunun toplam 9 ay tedavi edilmesini** önermektedirler.*

Yeni olgular



2 ayda ARB (+) ise başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay daha uzatılır.

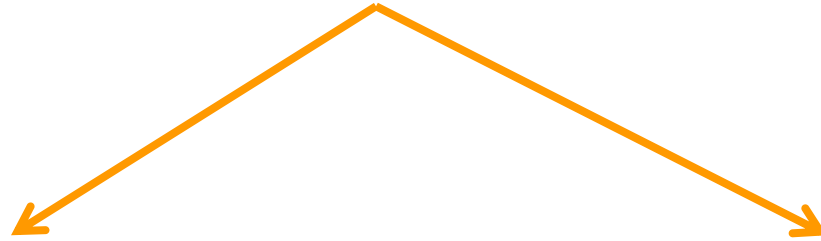
3. Ay sonunda ARB(+) ilaç rejimi değiştirilmeden dirençli olgu tedavisi yapan merkezlere sevk edilir

Yeniden tedavi olgular



3. Ayın sonunda ARB (+) tedavi rejimi değiştirilmeden hasta ilaca dirençli olgu tedavisi yapan bir merkeze sevk edilir.

Çocukluk Çağı Tüberkülozu



Koruyucu tedavi

Tüberküloz tedavisi

Koruyucu tedavi endikasyonları

- 1) Bulaştırıcı tüberkülozlu hasta ile yakın teması olan çocuklar (tüberküloz hastası değilse, TDT sonucuna bakılmaksızın koruyucu tedavi verilir).
- 2) Tüberküloz hastalığı olmayan TDT pozitif 15 yaş altı çocuklar (latent tüberküloz enfeksiyonu)
 - a) BCG aşısızlarda 10 mm ve üzeri,
 - b) BCG aşıhlılarda 15 mm ve üzeri,
 - c) Bağışıklığı baskılayan hastalığı ya da bağışıklığı baskılayan tedavi alanlarda 5 mm ve üzeri.
- 3) Tüberkülozlu anneden doğan bebekler.
- 4) TDT konversiyonu (arada BCG yapılmamış olmak kaydıyla son iki yıl içerisinde TDT en az 6 mm artan ve pozitifleşenler).

Koruyucu tedavi

- 1) Koruma tedavisinde izoniyazid (10 mg/kg, maksimum 300 mg) olacak şekilde en az 6 ay süre ile günlük olarak kullanılır. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda bu süre 9-12 aydır.
- 2) Kaynak olgu izoniyazid dirençli ise rifampisin 4 ay süreyle (günlük 10mg/kg, maksimum 600mg) verilir.
- 3) Sadece HR direnci olan erişkinler ile temaslı çocuklarda pirazinamid ve etambutol ile koruma tedavisi yapılır.
- 4) HR ve etambutol direnci de olan durumlarda pirazinamid ve kinolon kombinasyonu ile koruma tedavisi verilir. Bu tedaviler 6-9 ay süreyle verilir. Bağışıklık sistemi normal olanlara 6, baskılanmışlara 9 ay tedavi verilir.
- 5) İzoniyazid tedavisine başlarken ilaç etkileşimi açısından birlikte kullanılan ilaçlar dikkate alınır.

Tüberküloz tedavisi

Tutulum yeri	Başlangıç dönemi	İdame tedavisi
Akciğer TB TB lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı tüberküloz	2 ay HRZ	4 ay HR
Kaviteli – yaygın akciğer TB	2 ay HRZE (S)	4 ay HR
Eklem- kemik TB Miliyer TB Menenjit TB Kongenital – Neonatal TB Bağışıklığı baskılanmışlarda TB	2 ay HRZE (S)	7-10 ay HR
Nüks ve tedaviyi terkten dönen çocuk hastalarda tedavi	2 ay HRZES 1 ay HRZE	5 ay HRE

Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve yan etkileri

İlaç	Çocukta günlük doz	Maksimum günlük doz	Yan etki
İzoniyazid	10-15 mg/kg	300mg (tek doz)	Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit, gastrit, periferik nöropati, hipersensitivite
Rifampisin	10-15 mg/kg	600mg (tek doz)	Salgıların turuncu olması, kusma, hepatit, grip benzeri tahn
Pirazinamid	20-40 mg/kg	2gr (tek doz)	Hepatotoksisite, hiperürisemi, artralji
Etambutol	15-25 mg/kg	1,5gr (tek doz)	Kırmızı-yeşil renk ayırtım bozukluğu ve görmeye azalma ile giden optik nörit; Gastro-intestinal yan etkiler
Streptomisin, Amikasin, Kanamisin, Kaproemisin	12-18 mg/kg	1gr (tek doz)	Ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite
Etyonamid, protiyonamid	15-25 mg/kg	1gr (iki dozda)	Gastro-intestinal yan etkiler, hepatit
Sikloserin	10-20 mg/kg	1gr (iki dozda)	Depresyon, nöbet
Ofloksasin	15-20 mg/kg	800mg (iki dozda)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Levofloksasin	7,5-10 mg/kg	750mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Moksifloksasin	7,5-10 mg/kg	400mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Para-aminosalisilik asit	150 mg/kg	12gr (iki dozda)	Gastro-intestinal yan etki

Tüberküloz ilaçları ve yan etkileri

İzoniyazid

Etki şekli	Hücre duvarındaki mikolik asit sentezini inhibe eder. Bakterisidal..
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, SLE sendromu, cilt döküntüleri
Kontrendikasyonları	Karaciğer fonksiyon bozukluğu, aşırı duyarlılık
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	Mikobakterinin DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimine bağlanıp RNA sentezini önler. Sterilizan Bakterisidal
Farmasötik şekil	
Doz	
Uygulama şekli	İdrar, gaita, balgam, ter, gözyaşı turuncu olur; gastrointestinal rahatsızlık; hepatit; aşırı duyarlılık reaksiyonları. Trombositopeni, grip sendromu, böbrek hasarı.
Yan etkileri	
Kontrendikasyonları	
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	Asit ortamlarda etkilidir. Etki mekanizması bilinmiyor.
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	Vücutta emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce Hepatit, hiperürisemi, artralji, döküntü, gastrointestinal rahatsızlık.
Yan etkileri	(Asemptomatik hiperürisemide PZA kesilmez)
Kontrendikasyonları İlaç etkileşimleri	Karaciğer fonksiyon bozukluğu, aşırı duyarlılık Ürikozürük probenesid ve sülfipirazonun etkisine antagonist etki.

Etambutol

Etki şekli	Etki şekli bilinmiyor. Çok yüksek konsantrasyonlarda bakterisidaldir. Etki şekli bilinmiyor. Çok yüksek dozlarda bakterisidaldir.
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, dobrek dozuluğu, görme sorununu bildiremeyecek çocuk ya da bilinç bozukluğu olması, aşınduyarlılık
İlaç etkileşimleri	Bilinmiyor.

Streptomisin

Etki şekli	Bakterinin 30S ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Bakterisidal.
Farmasötik şekil	
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	Intramuskuler 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, aşırı duyarlılık miyastenia gravis, böbrek bozukluğu.
Kontrendikasyonları	
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.

Tüberküloz ilaçlarının yan etkilerine yaklaşım

Yan etki	Olası sorumlu ilaç	Önlem TB ilaçlarına devam et, ilaç dozlarını kontrol et
Minör		
İştahsızlık, bulantı, karın ağrısı	PZA, RIF	İlaçları hafif bir yemekle veya akşam yemeğinden önce al.
Eklem ağrısı	PZA	Aspirin
Ayaklarda yanma hissi	INH	Piridoksin 100 mg/g
İdrarda turuncu/kırmızı renk değişikliği	RIF	Normal bir durum olduğu hastaya anlatılmalıdır.
Majör		
Kaşıntı, ciltte döküntü	S,INH,RIF,PZA	Tüm ilaçları kes
İşitme kaybı	S	Streptomisini kes tedaviye etambutol ekle
Baş dönmesi (vertigo,nistagmus)	S	Streptomisini kes tedaviye etambutol ekle
Sarılık (diğer nedenler dışlandı), hepatit	INH,RIF,PZA	Tüm ilaçları kes
Konfüzyon (eğer sarılık varsa ilaca bağlı akut KC hasarı)	TB ilaçların çoğu	TB ilaçlarını kes. Acil KC enzimleri ve PT zamanı ölçümü)
Gör me bozukluğu (diğer nedenler dışlandı)	ETB	ETB kes
Şok, purpura, ABY	RIF	RIF kes

İlaça bağı hepatotoksisite

ATS'nin hepatotoksisite yöneteminde;

Tedavi öncesinde ALT,AST,bilirubin,alkalen fosfataz, kreatinin, trombosit sayımı yapılması (daha önce ciddi KC hastalığı olan hastalarda periyodik PT ve INR ölçümünde yapılabilir).

Tedavi kesme endikasyonları;

Transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 5 katını aşması (semptom olsun veya olmasın) veya sarılık ve/veya hepatit semptomu olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması.

Tüm TB ilaçları kesilir.

DSÖ

- 
- Yeniden tedaviye transaminaz değerleri normale döndüğü zaman başlanır.
 - KC enzimlerine bakılamayan durumlarda sarılık düzeldikten sonra 2 hafta daha beklenilmesi önerilmektedir.
 - Tüm ilaçlara tam doz başlanır.
 - Hepatit ve sarılık birlikte ise Z rejimden çıkartılır. Bu hastalarda 2 SHE/10HE rejimi kullanılabilir.
 - Ağır TB hastalığı varsa ve ilaçsız beklemesi hayati tehlike oluşturuyorsa E ve S ile tedaviye başlanıp, hepatit sonrasında normal tedaviye geçilebilir.

DSÖ 1. sıra ilaçlar kesildiğinde 12 ay 2SHE/10HE tedavisini önermekte

ATS

Transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 5 katını aşması (semptom olsun veya olmasın) veya sarılık ve/veya hepatit semptomu olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması

Hayatı tehdit eden ağır TB hastalığı gibi ciddi hastalık durumlarında patolojinin spesifik nedeni belirlenene kadar hepatotoksisite riski düşük olan en az 3 antiTB ilaçla tedaviye devam edilebileceği

Hepatotoksisite sonrasında yeniden tedavi rejimine başlamak için ALT değerinin normalin üst sınırının 2 katının altına düşmesi istenmektedir.

Yeniden tedaviye tek başına R veya E+R ile başlanır. 3-7 gün sonra ALT düzeyinde yükselme yoksa H ve 3-7 gün sonra da ALT kontrolü ile Z tedaviye eklenir.

ALT yükselirse son eklenen ilaç tedaviden çıkarılır.

Uzamış ve ciddi hepatotoksisite durumunda hasta R ve H'ı tolere edebildiyse rejime Z eklemek yerine tedavi süresinin 9 aya uzatılması, hafif olgularda Z eklenerek tedavinin 6 ayda tamamlanması

HEPATOTOKSİSİTE

KC fonksiyonları normal
değerlere ya da bazı olgularda
normalin iki katının altına
düşünce

KC fonksiyonları normal
değerlere dönünce

Tüm ilaçlar kesilir

Tüm ilaçlara
tam doz başlanır

2. kez
hepatotoksiste

E ve S

2 günde bir KCF takibi

KCF normal

E

Etambutol,
Streptomisin,
Ofloksasin,
Sikloserin

Transaminazlar ve
bilirubin normal
değerlere dönünce

H
Tam doz

R
Tam doz

Sikloserin,
kinolon
çıkarılır

H
2 gün aralarla doz artırılır
(100 mg,200 mg,300 mg)

2 günde bir KCF
takibi

KCF normal

R
2 gün aralarla doz artırılır
(150 mg,300 mg,600 mg)

2 günde bir
KCF takibi

KCF normal

Z
2 gün aralarla doz artırılır
(500 mg, 1000 mg, 15000mg)

Hipersensitivite (aşırıduyarlılık) reaksiyonları

- 1) Yerel ya da yaygın (sistemik) olarak görülebilir.
- 2) En sık streptomisin, para-amino salisilik asit ve thiasetazon ile olur. Rifampisin ve pirazinamid ile de olabilir.
- 3) Hipersensitivitenin en sık görülen klinik bulguları deri döküntüsü ve ateştir.
- 4) Döküntü genellikle eritematöz ve kaşıntılıdır, maküler ya da papüler olabilir. Ekstremitelerden çok gövdeyi tutar.
- 5) Ölüme yol açan toksik epidermal nekrolizis (Stevens-Johnson Sendromu) görülebilir.

Hipersensitivite
reaksiyonu



Tüm ilaçlar kesilir



Hastanede
sorumlu ilaç/ilaçlar deri testleri ile ya da
tek tek ilaç denemeleri ile belirlenir.



Sorumlu ilaç belirlenince
hastaya alerjik olmayan yeni bir tedavi
başlanır.

Tüberküloz ilaçlarına karşı gelişen cilt ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarında sorumlu ilacı saptamak için uygulanan yaklaşım

Gün	İlaç ve dozu
1	İsoniyazid 50 mg
2	İsoniyazid 300 mg
3	2.Gün rejimi + Rifampisin 150 mg
4	2.Gün rejimi + Rifampisin 300 mg
5	2.Gün rejimi + Rifampisin 600 mg
6	5.Gün rejimi + Pirazinamid 250 mg
7	5.Gün rejimi + Pirazinamid 500mg
8	5.Gün rejimi + Pirazinamid 2000 mg
9	8.Gün rejimi + Etambutol 250mg
10	8.Gün rejimi + Etambutol 500 mg
11	8.Gün rejimi + Etambutol 1000 mg
12	HRZE (tam doz)

Tüberkülozda kortikosteroid kullanımı

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.

- 1) Ağır miliyer TB ya da genel durumu bozuk TB hastası,
- 2) Plevra hastalığında,
- 3) Tüberküloz perikarditte,
- 4) Tüberküloz menenjitinde,
- 5) Anti TB ilaçlara aşırı duyarlılık,
- 6) Adrenal yetmezlik,
- 7) Çocuk tüberkülozunda, yukarıda sayılan endikasyonlara ek olarak bronş çevresindeki ya da içindeki lenf bezlerinin yarattığı basıyı azaltmada kortikosteroidler kullanılabilir. Bunun dışında yüksek ateş ve dispne ile birlikte bulunan masif efüzyonlarda da kullanılabilir.

Erişkinlerde koruyucu ilaç tedavisi

Koruyucu ilaç tedavisinin amacı, TB hastası ile teması olan kişide enfeksiyon gelişimini ya da TB enfekte kişide TB hastalığı gelişimini önlemektir.

Koruyucu ilaç tedavisi ile, latent enfeksiyonu olanlarda hastalık gelişimi önlenerek yeni bir basil kaynağının ortaya çıkması önleendiğı için epidemiyolojik olarak da TB kontrolünde önemi vardır.

Türkiye’de koruyucu ilaç tedavisi verilmesi gerek risk grupları

15 yaşından küçük TDT pozitif çocuklar	Çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur ve yeni enfeksiyonda TB hastalığı gelişme riski yüksektir.
TDT konversiyonu	Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TDT’nin en az 6 mm artış göstermesi
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış TDT pozitif kişiler.	Bu grup hastada TDT pozitifliği kriteri 5 mm ve üzeri değerlerdir.
Bulaştırıcı TB hastası temaslı ve 35 yaşından daha genç olanlar	Koruyucu tedavi 6 ay süre ile verilir. 6 yaşından küçük çocuklara koruyucu tedavinin sonunda TDT yapılır. Negatif olursa ve BCG aşısı yapılmamışsa bu aşı yapılır; pozitif bulunursa bir şey yapılmaz

İzoniiazid erişkinlerde günde 5 mg/kg (maksimum 300 mg), çocuklarda 10 mg/kg/gün hesabıyla 300 mg'ı geçmeyecek şekilde **6 ay süreyle** verilir.

HIV pozitiflere, silikozis olanlara, TNF-alfa blokörü ya da diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlara **9 aylık** tedavi önerilmektedir.

Kaynak olgu **izoniazide dirençli** ise ya da hasta izoniazid kullanamıyorsa **rifampisin** 10 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün kullanılır. Koruyucu tedavide rifampisin **4 ay** verilir.

Tüberkülozda cerrahi tedavi endikasyonları

- 1) ÇİD/YİD-TB hastasında, uygun tedavi rejimi varlığında, tıbbi tedaviye ek olarak, cerrahi tedavi yapılabilir.
- 2) Konstriktif perikarditte yapılır.
- 3) Pott hastalığında, fiksasyon endikasyonu varsa veya spinal kord basısı olursa tüberküloz tıbbi tedavisine ek olarak cerrahi düşünülebilir. Multidisipliner değerlendirme ile karar verilir.
- 4) Tıbbi tedavi ile kontrol edilemeyen masif hemoptizide cerrahi gerekebilir.
- 5) Ciddi sekel lezyonlar (tansiyon kavitesi, komplike aspergilloma, vb.) varlığında cerrahi yapılabilir.

Özel durumlarda tedavi

Gebelik ve emzirme

Yeni olgu TB tanısı olan gebelerde önerilen tedavi rejimi;
2 ay HRZE/4 ay HR, piridoksin 10 mg/gün.
Eğer Z kullanılmazsa tedavi süresi 9 aydır.

Emzirme döneminde bütün ilaçlar güvenlikle kullanılabilir.
Anneden bebeğe bulaştırıcılığın 2 hafta olduğu kabul edilir. Bu süre zarfında anne ile bebeğin ayrılması ve annenin sağılan sütü bebeğe verebilir. Veya annenin emzirirken maske kullanması önerilir.

Oral kontraseptif kullanan kadınlar

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

Kanıtlanmış karaciğer hastalığı olanlarda

Tedaviye başlarken karaciğer rezervi iyi (albümin, kolesterol, protrombin zamanı normal) ve karaciğer transaminazları normalin üç katından az ise hastaya standart tedavi başlanıp yakından izlenmesi önerilir.

KC rezervi yetersiz ya da aktif KC hastalığı olanlarda alternatif tedavi rejimleri;

- a) 2 hepatotoksik ilaçla; 2 ay HRE/7 ay HR ya da 2 ay HRES/ 6 ay HR ya da 6-9 ay RZE
- b) 1 hepatotoksik ilaçla; 2 ay HES/10 ay HE
- c) Hepatotoksik ilaç olmayan; 18-24 ay ES + kinolon (+sikloserin)

Böbrek yetmezliği olanlarda

HRZ hemen tümüyle karaciğerden atılır. Bu nedenle genellikle böbrek yetmezliğinde kullanılmalarında sorun olmaz.

Kreatinin klirensine (KrKl) ve diyalize girme durumlarına göre ilaçların dozları ve veriliş aralıkları düzenlenmekteydi.

Amerikan Toraks Derneği tarafından yayımlanan son tüberküloz tedavisi önerisinde ise dozları azaltmak yerine doz aralıklarını artırmak önerilmiştir. Tolere edebildikleri sürece standart dozlar verilir.

Kreatin klirensi

```
graph TD; A[Kreatin klirensi] --> B[>30 ml/dk]; A --> C[<30 ml/dk ve hemodiyaliz alanlarda]; B --> D[Standart tedavi sürdürülür]; C --> E[2 ay HRZ3E3 (2 ay günlük HR, haftada 3 gün ZE)/ 4 ay HR, piridoksin 10 mg/gün. İlaçlar diyaliz günleri diyalizden sonra verilir.];
```

>30 ml/dk

Standart tedavi sürdürülür

<30 ml/dk ve hemodiyaliz alanlarda

2 ay HRZ₃E₃ (2 ay günlük HR, haftada 3 gün ZE)/ 4 ay HR, piridoksin 10 mg/gün. İlaçlar diyaliz günleri diyalizden sonra verilir.

Diabetes mellitus ve tüberküloz tedavisi

Diabet kontrol altında ise standart doz ve süredeki antiTB tedavisi yeterlidir.

Yayma negatifleşme süresi DM 'li hastalarda daha uzundur.

Biguanidlerin anoreksik ve malabsorbiyon yapıcı etkisi kilo kaybını arttırdığı için DM ve TB hastalarda tercih edilmemelidir.

RIF sülfonilüre grubu antidiyabetikleri metabolize eden KC enzimlerini indükler ve etkilerini azaltır.

RIF glikozun intestinal Emilimi arttırı ve hiperkortikolizm yapıcı etkisi ile deglisemik kontrolü negatif etkiler.

INH ise sülfonilüre grubuna karşı antagonist etki gösterdiği için etkisini azaltır.

INH kullanımında pridoksin tedaviye eklenmelidir.

Silikoz ve tüberküloz (silikotüberküloz) tedavisi

Yeni olgu silikotüberküloz olgularında önerilen tedavi;
2 ay HRZE/7 ay HR

Tedavi süresi ne kadar uzarsa nüks oranlarında düşme olur.
Bu nedenle 9 ay tedavi verilmesi önerilir.

İlaçlardan birinin ya da birkaçının kullanılmadığı durumlar

H tedavide yoksa: 9-12 aylık tedavi önerilir. Ülkemizde 9 ay tedavi önerilmektedir.

R tedavide yoksa: Başlangıç ve idame tedavisinde kullanılmazsa tedavi süresi en az 12 aydır. 18 ay olması gerektiğini savunanlar da bulunmaktadır.

Z tedavide yoksa: En kısa tedavi süresi 9 aydır.

R ve Z tedavide yoksa: En az 18 ay tedavi süresi önerilmektedir.

Tedavisini aksatan hastalar

Tedavisini aksatan yeni, nüks ve tedaviyi terkten dönen olgulara yaklaşım.

Aldığı tedavi süresi	Ara verme süresi	Önerilen tedavi (DGT uygulaması başlat)
Süre önemsiz	< 2 hafta	Tedaviye devam et (ara verme süresini ekle)
≤ 2 ay	2-8 hafta	Tedaviye yeniden başla
> 2 ay	2- 8 hafta	Yayma (3 kez) negatif ise tedaviye devam et, ara verme süresini ekle. Yayma pozitif ise aynı tedaviye yeniden başla
Süre önemsiz	> 8 hafta	Yayma pozitif ise tedaviyi terkten dönen olarak yeniden kaydet ve tedaviye başla. Yayma (3 kez) negatif ise bir üst merkeze sev edilir.

İlacı dirençli tüberküloz tedavisi

İlaç direnci, tüberküloz basilinin genetik mutasyonları sonucu oluşur.

Tedavide yapılan hatalar nedeniyle bu mutasyonlar, klinikte anlamlı oranlarda görülür.

- a) Standart ilaç rejimlerinin kullanılmaması,
- b) Yetersiz ilaç kombinasyonu ve dozları,
- c) Düzensiz ilaç kullanımı,
- d) Kullanım süresi geçmiş ya da uygun koşullarda saklanmamış ilaçların kullanımı
- e) Dirençli tüberküloz hastalarının basili bulaştırmaları.

İlacı dirençli olgu	En az bir tüberküloz ilacına dirençli basille hastalanmış olgu
Yeni olgularda ilaç direnci (primer ilaç direnci)	Daha önce TB ilacı kullanmamış ya da bir aydan daha az süre kullanmış olguda görülen ilaç direnci
Tedavi almış olgularda ilaç direnci (Sekonder ilaç direnci)	Bir aydan uzun süre tedavi almış olgularda görülen ilaç direnci
Çok ilacı direnç (ÇİD)	Hem H hem de R direnç olmasıdır. Birlikte başka ilaç direnci de olabilir.
Yaygın ilaç direnci (YİD)	ÇİD'e ek olarak bir kinolona ve bir parental ilacı (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olmasıdır. Birlikte başka ilaç direnci de olabilir.

ÇİD-TB tedavisi

ÇİD-TB hastasının rejiminde bir parenteral ve bir kinolon olmak üzere en az 5 aktif ilaç yer alır (İlaç duyarlılık testinde duyarlı olan ve daha önce kullanmadığı ilaçlar aktif ilaç olarak kabul edilir).

Ülkemizde uygulanan bir başka tedavi şekli de; ilaç duyarlılık testindeki direnç durumundan bağımsız, daha önce kullanmadığı biri kinolon, birisi parenteral olmak üzere 5 ilaçlı bir tedavi rejimi kullanılmaktadır.

Hastanın her doz ilacı DGT ile verilir. İlaçlar günde en az 2 seferde içirtilir.

Bu tedavi uzun sürelidir; kültür negatifleştikten sonra kabul edilen süre 18-24 ay tedavidir. Uzun süreli hasta yatışı gerekebilir.

ÇİD-TB tedavisinin evreleri

	Süre	Özellikler
Başlangıç dönemi	En az 6 ay süresince balgam yayma ve kültürleri sürekli negatif olana kadar.	Yan etkilerin yakın takibi En azından beş ilaç Enjektabl ilaç içeren rejim
İdame dönemi	Kültür negatifleştikten sonra 18-24 ay daha tedavi sürdürülerek toplam süre belirlenir	Daha az yan etki Genellikle sadece oral ilaçlar.

Uzman görüşlerine göre, bu hastaların tedavisi;

Kültür negatifleşmesini izleyerek 18-24 ay daha sürmelidir.

İlaçların belirlenmesi

Grup 1- Birinci seçenek oral antitüberkülozlar: İzoniyaizid, rifampisin, etambutol, pirazinamid. **Bunlardan duyarlı olanlar tedavide kullanılır.**

Grup 2- Parenteral antitüberkülozlar: Streptomisin, kanamisin, amikasin, kapreomisin. **Bu ilaçlardan bir tanesi kullanılır.**

Grup 3- Fluorokinolonlar: Ofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin. **Bu gruptan bir ilaç kullanılır.**

Grup 4- Oral bakteriostatik ikinci seçenek ilaçlar: Etyonamid, protionamid, sikloserin, terizidon (benzer ilaçlar olduklarından etyonamid ve protionamid'den birisi, sikloserin ve terizidon'dan birisi kullanılır), PAS. **Bu ilaçlar, ilk üç gruptan seçilen ilaçlara eklenir.**

Grup 5- Etkinliği şüpheli ilaçlar: Klofazimin, linezolid, amoksisilinklavulonat, thiasetazon, imipenem/cilastatin, yüksek doz izoniyaizid, klaritromisin. **Eğer ilk dört gruptan ilaçlarla yeterli bir rejim oluşturulamazsa bu gruptan ilaçlar eklenir.**

İkinci seçenek TB ilaçlarının yan etki

İlaç	Normal erişkinde günlük doz	Önerilen düzenli izlem	Yan etkiler
Amikasin (AMK) Kanamisin (KAN) Kaproemisin (KAP)	15 mg/kg, (maksimum 1gr) (AMK: İV; KAN, KAP: İM)	Vestibüler fonksiyon, odyometre, kan üre nitrojeni, kreatinin, elektrolitler	İşitme, vestibüler ve böbrek toksisitesi. Mümkünse gebelikte kullanılmaz
Etyonamid (ETH) Protionamid (PTH)	15-20 mg/kg, (2 dozda) (maksimum 1gr)	Karaciğer enzimleri, glukoz, TSH	Gastro-intestinal rahatsızlık, hepatotoksisite, nörotoksisite, endokrin etkiler, hipoglisemi. Gebelikte kullanılmaz
Para-amino salisilik asit (PAS)	150mg/kg, (2-4 dozda) (maksimum 12gr)	Karaciğer enzimleri, elektrolitler, TSH	Gastro-intestinal rahatsızlık, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipokalemi, hipotiroidizm. Aspirin alerjisi varsa kaçının.
Sikloserin (CYC), Terizidon (TRD)	15-20mg/kg, (2 dozda) (maksimum 1gr)	Mental durum	Epilepsili, mental yetmezlikli hastalarda ya da alkolizmde kullanmayın. Piridoksin eklenir.

Ofloksasin (OFL)	15-20mg/kg, (2 dozda) (maksimum 800 mg)		
Levofloksasin (LEV)	500-1000 mg (1 dozda) (<5 yaş, 15-20mg/kg, iki dozda; ≥5 yaş 10mg/kg, bir dozda)	Karaciğer enzimleri, semptomlar	Gastro-intestinal rahatsızlık, baş ağrısı, anksiyete, titremeler. Gebe kadınlarda ya da büyüyen çocuklarda kullanmayın.
Moksifloksasin (MOKS)	400 mg (1 dozda)		
Rifabutin (RBT)	5 mg/kg (300 mg) (tek dozda)	Karaciğer enzimleri, tam kan sayımı	Karaciğere toksisite, uveit, trombositopeni, nötropeni, ilaç etkileşimleri
Klofazimin (KLF)	100-300 mg, (tek dozda)	Maküler pigment değişiklikleri, semptomlar	Cilt renk değişimi, iktiyozis, iştah kaybı, bulantı, kusma, kann ağrısı, periferik nöropati, nadir oküler değişiklikler
Thiasetazon (THI)	150 mg	Cilt döküntüleri, ototoksisite	Bulantı, kusma, diyare, cilt döküntüleri, eksfoliyatif dermatit, karaciğer yetmezliği

Tüberkülozda yeni ilaç çalışmaları

Günümüzde kullandığımız ilaçlara karşı gelişen direnç nedeniyle antiTB ilaçları etkisiz kalmaktadır.

- a) Tedavi sürelerini kısaltan,
- b) Bakterinin latent dönemine de etkili,
- c) Düşük toksisiteli alternatif yeni ilaçlara ihtiyaç vardır.

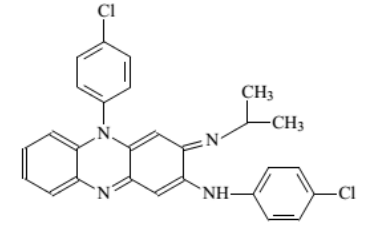


Bilinen ve hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların TB tedavisi için geliştirilmesi

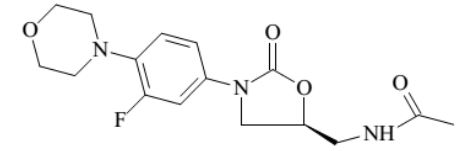
Yeni anti TB ilaçların bulunması

Tüberküloz basiline etkili bazı ilaçların klinik durumları

İlacın Adı	Kimyasal Sınıfı	Faz
Klofazimin	Riminofenazin	Faz III
Gatifloksasin	Florokinolonlar	Faz III
Moksifloksasin	Florokinolonlar	Faz III
Linezolid	Oksazolidinonlar	Faz II
Rifapentin	Rifamisinler	Faz II, Faz III



Klofazimin



linezolid

Klofazimin, cüzzam tedavisinde kullanılan, riminofenazin yapısında bir bileşiktir. Farelerde *M. tuberculosis* üzerinde **bakterisidal** etki göstermektedir.

Florokinolonlar (levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin) tüberküloz karşısında **bakterisid** etki göstermektedirler.

Florokinolonlar etkilerini DNA giraz enzimi üzerinden göstermektedirler **Gatifloksasin ve moksifloksasin** yeni florokinolonlardan olup faz III klinik deney aşamasındadır. Bu iki ilaç tedavi süresini kısaltmak amacıyla kullanılmaktadır.

Linezolid, bakterinin protein sentezini inhibe etmek suretiyle etkisini göstermektedir. Bu ilaç, bakterinin 50S ribozomal alt ünitesinde bulunan 23S rRNA'ya bağlanarak, protein sentezinde başlatıcı olan formil-Met-tRNA'nın 23SrRNA'ya bağlanmasını engellemiş olur. 70S ribozom'unun oluşumunu durdurur.

Yeni ilaç molekülleri ve klinik durumları

Preklinik Gelişim	GLP toksisitesi	Faz I	Faz II	Faz III
CPZEN-45	BTZ-043		Bedaquiline	Delamanid (OPC-67683)
DC-159a	TBA-354		PA-824	
Q-201			Sutezolid (PNU-100480)	
SQ-609			AZD-5847	
SQ-641			SQ-109	

Bedaquiline

Bedaquiline (TMC207), son 40 yılda tüberküloz tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanan (Aralık 2012) ilk yeni ilaçtır. Tüberküloza karşı gelişen çoklu rezistans durumunda kullanılmaktadır.

Bedaquiline, **diarilkinolin** yapısındaki bir bileşiktir. Etkisini mikobakterinin adenozin trifosfat (ATP) sentezi için önemli bir enzim olan mikobakteriyel ATP sentazın proton pompasını inhibe etmek suretiyle göstermektedir.

Bedaquiline; çoğalan ve latent dönemde olan mikobakteriler üzerinde eşit düzeyde etki göstermektedir

Comparative efficacy and acceptability of five anti-tubercular drugs in treatment of multidrug resistant tuberculosis: a network meta-analysis

Huaidong Wang, Xiaotian Zhang, Yuanxiang Bai, Zipeng Duan, Yan Lin, Guoqing Wang* and Fan Li*

Wang et al. Journal of Clinical Bioinformatics (2015) 5:5
DOI 10.1186/s13336-015-0020-x

bedaquiline, delamanid, levofloxacin, metronidazole ve moxifloxacin diğerleri ile karşılaştırıldığı daha üstün olduğu anlaşıyor.

Nitroimidazoller

Her iki bileşikde birer ön ilaç olup etkinliklerini memeli hücrelerinde bulunmayan fakat *M. tuberculosis*' de bulunan flavin bağlı nitroredüktazların biyoaktivasyonu sonucu göstermektedir.

Bu bileşikler mikobakteriyel mikolik asit biyosentezi üzerine etki etmektedirler.

PA-824, bisiklik nitroimidazol yapısında bir ön-ilaçtır.

Aktif olarak çoğalan ve çoğalmayan basiller karşısında bakterisit etki göstermektedir.

OPC-67683 (Delamanid), anti tuberküloz etkinliği saptanmış bisiklik nitroimidazo oksazol yapısındaki CG1 17341 kodlu bileşikten hareketle toksisiteyi düşürmek ve de antituberküloz etkiyi artırmak amacıyla sentezlenmiştir.

OPC-67683, PA-824'ün yapısal analogu olup mikolik asit biyosentezini inhibe etmektedir.

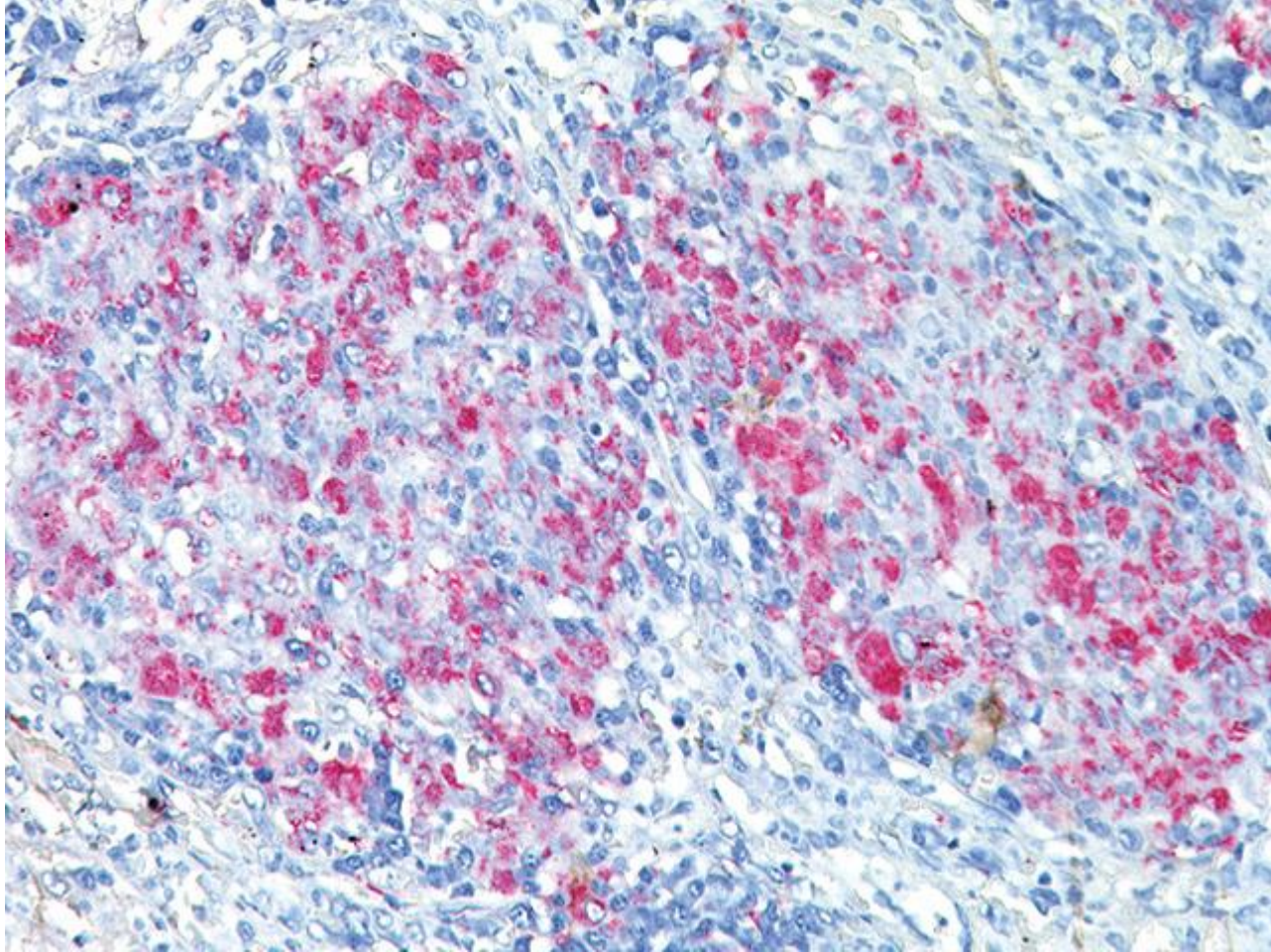
TBA-354 , PA-824 ile karşılaştırıldığında, PA-824'e göre çok daha etkili olduğu görülmüştür.

TBA-354'ün bu üstünlüğü tek başına ya da pirazinamid ve moksifloksasin gibi ilaçlarla birlikte alındığında da görülmüştür. **İlaça duyarlı veya dirençli olan her iki tüberküloz vakasında da kullanılabilir.**

Oksazolidinonlar, 2-oksazolidinon floro benzen iskeletini taşıyan, protein biyosentezinin üçüncü basamağında translasyonun inhibisyonunda etki gösteren antibiyotiklerdir.

Oksazolidinonlar, mesajcı RNA üzerindeki tamamlayıcı kodon ile gelen taşıyıcı RNA'yı bağlayan enzimin yarışmalı inhibisyonu yoluyla etkisini göstermektedir.

PNU-100480 (sutezolid) , daha iyi in vivo etki ve de daha az toksisite için geliştirilmiş **tiyomorfolinil oksazolidinon** yapısında olan bir linezolid analogudur.



Teşekkürler