



KLİMİK TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

# 26. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

## Akciğer Dışı Tüberkülozda

- \*Tedavi Süreleri
- \*İlaç Yan Etkisi Yönetimi
- \*Steroid Kullanım Endikasyonları

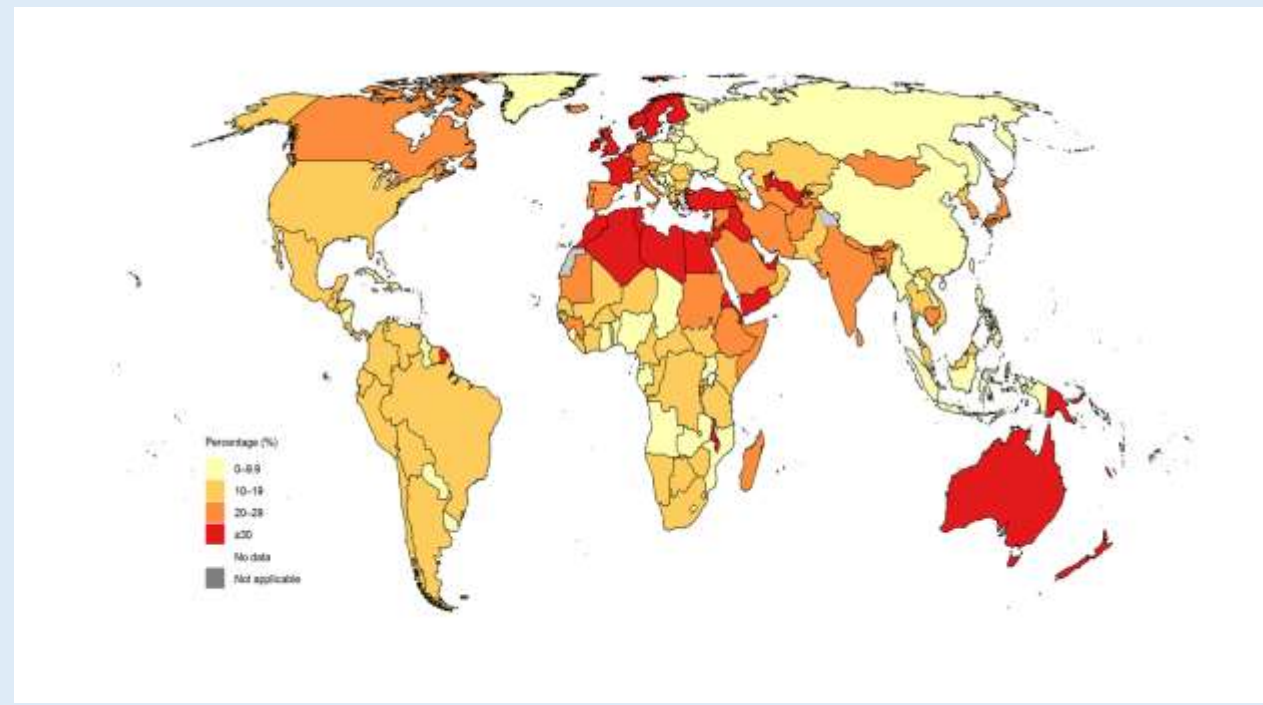
Prof.Dr. Onur KAYA

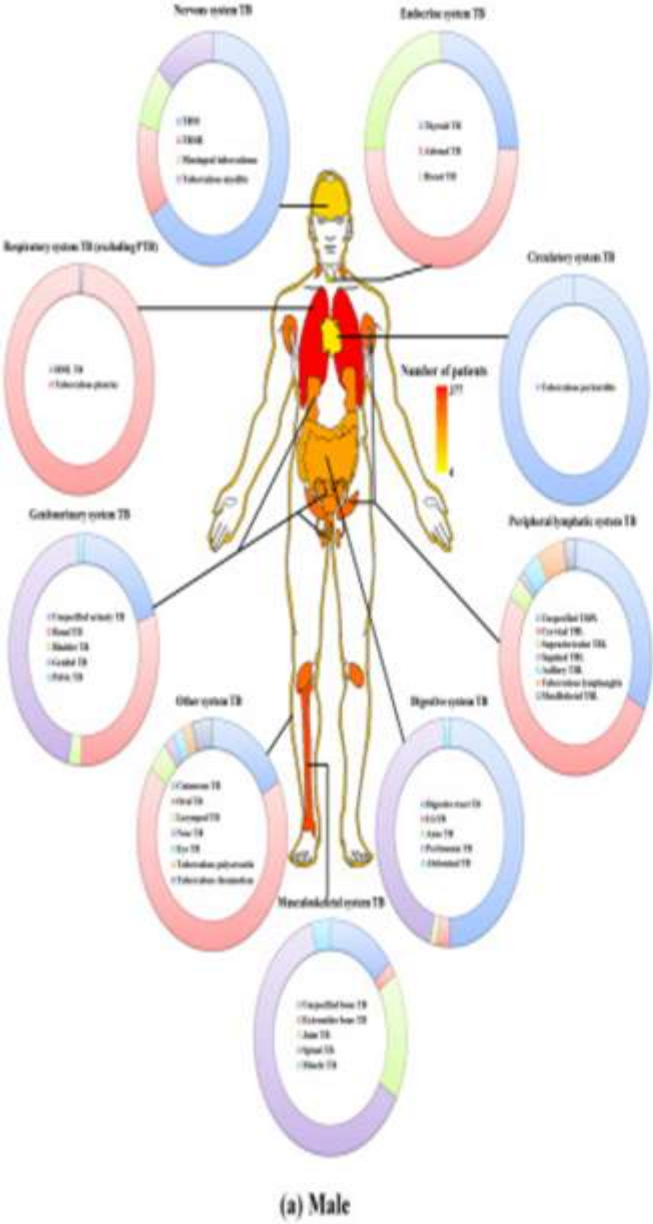
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD



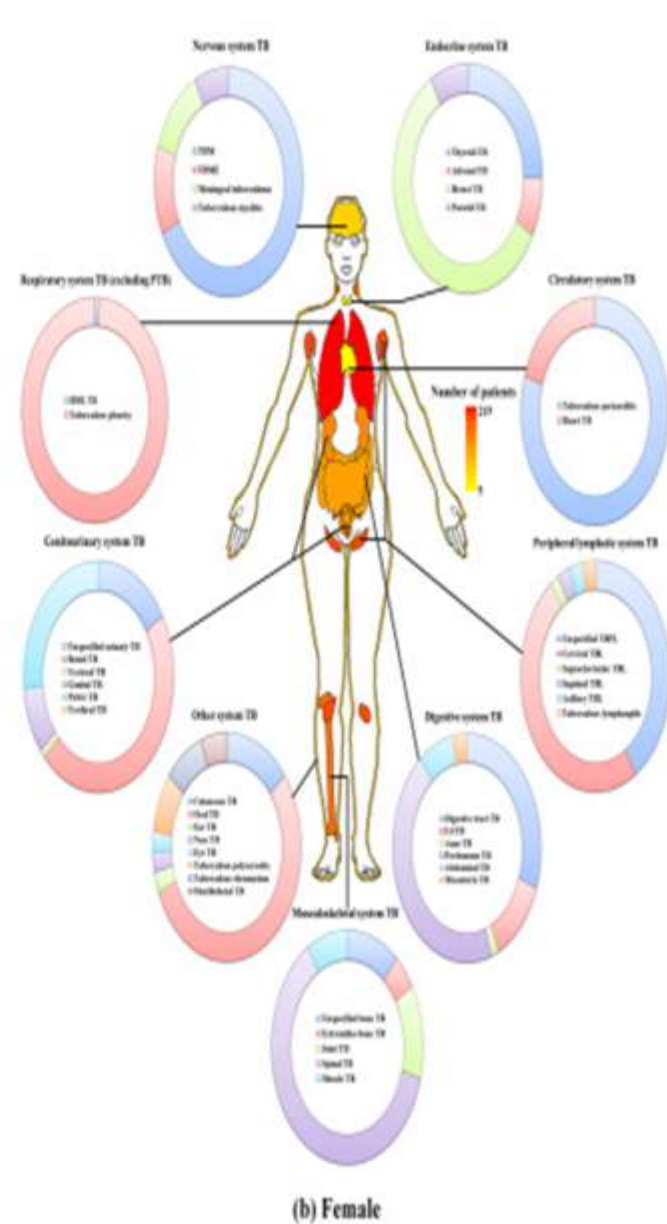
# Tüberküloz (TB)

- 2024 yılında
  - 10.7 milyon TB hastası
    - 1.23 milyon ölüm
    - 164.545 olguda RD-TB
  - İnsidansı 131/100.000
- %16'sı Akciğer Dışı TB
- Ülkemizde 11.000 TB olgu
  - %35'i Akciğer Dışı TB
- Dünya genelinde ölümlerin ilk 10 nedeni arasındadır

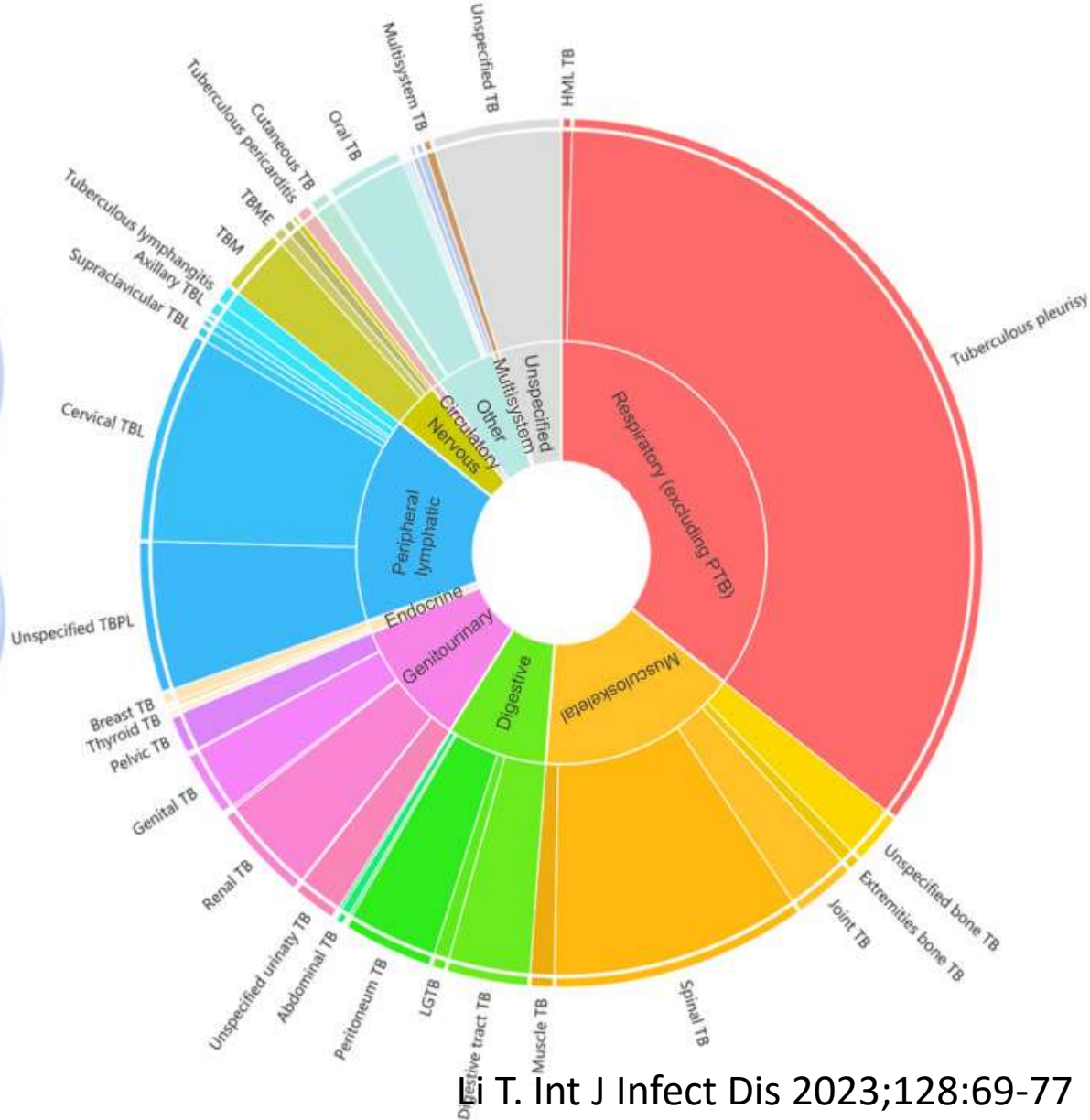




(a) Male



(b) Female



Li T. Int J Infect Dis 2023;128:69-77

genel olarak, yetişkinler ve çocuklar dahil olmak üzere akciğer dışı TB vakalarının yaklaşık üçte ikisi plevra ve lenf nodu TB

TOPLAM TB OLGULARININ TEMEL ÖZELLİKLERE GÖRE DAĞILIMI, 2024

TB Olguları		Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	5.266	58,3
	Kadın	3.761	41,7
Yaş	0-14	391	4,3
	≥15	8.636	95,7
Olgu Tanımı	Yeni	8.474	93,9
	Önceden Tedavi Görmüş	553	6,1
Tutulmuş Yeri	Akciğer	5.893	65,3
	Akciğer Dışı	3.134	34,7
	HIV (+)	109	1,2
TOPLAM		9.027	

Tablo 26. Yıllara Göre Akciğer ve Akciğer Dışı Toplam Olguların Dağılımı, 2005-2022

Yıl	AC*		AD		Toplam Olgu Sayısı
	Sayı	%	Sayı	%	
2005	14.987	73,0	5.548	27,0	20.535
2006	14.740	71,8	5.786	28,2	20.526
2007	13.690	69,5	6.004	30,5	19.694
2008	12.813	69,4	5.639	30,6	18.452
2009	11.554	66,4	5.848	33,6	17.402
2010	10.740	64,9	5.811	35,1	16.551
2011	9.909	63,2	5.770	36,8	15.679
2012	9.391	63,9	5.300	36,1	14.691
2013	8.655	64,5	4.754	35,5	13.409
2014	8.632	64,5	4.746	35,5	13.378
2015	8.224	64,4	4.548	35,6	12.772
2016	8.248	66,4	4.169	33,6	12.417
2017	7.968	66,1	4.078	33,9	12.046
2018	7.738	65,7	4.048	34,3	11.786
2019	7.433	65,2	3.968	35,7	11.401
2020	5.802	65,0	3.123	35,0	8.925
2021	5.768	63,0	3.388	37,0	9.156
2022	6.188	62,8	3.663	37,2	9.851

\*AC olguları + "AC+AD" olgular

**%27.0 - %37.2**

**Tablo 27. Akciğer Dışı Tüberküloz Olgularında Tutulan Organların Dağılımı, 2022**

Tutulan Organ	Hastalığın Yeri				Toplam	
	AD		AC+AD			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Ekstratorasik LAP	1.357	37,0	77	13,4	1.434	33,9
Plevra	600	16,4	152	26,5	752	17,8
Diğer*	361	9,9	27	4,7	388	9,2
İntratorasik LAP	311	8,5	62	10,8	373	8,8
GİS, periton	320	8,7	34	5,9	354	8,4
Vertebra	231	6,3	22	3,8	253	6,0
GÜS	195	5,3	19	3,3	214	5,1
TB Menenjit	154	4,2	28	4,9	182	4,3
Miliyer**	-	-	136	23,7	136	3,2
Vertebra dışı kemik/eklem	111	3,0	10	1,7	121	2,9
Menenjit dışı MSS	23	0,6	6	1,0	29	0,7
<b>Toplam</b>	<b>3.663</b>	<b>100,0</b>	<b>573</b>	<b>100,0</b>	<b>4.236</b>	<b>100,0</b>

\*Diğer: Deri, Meme, Göz vb. organları içermektedir.

\*\*Miliyer: AC+AD olarak sınıflandırılmaktadır.

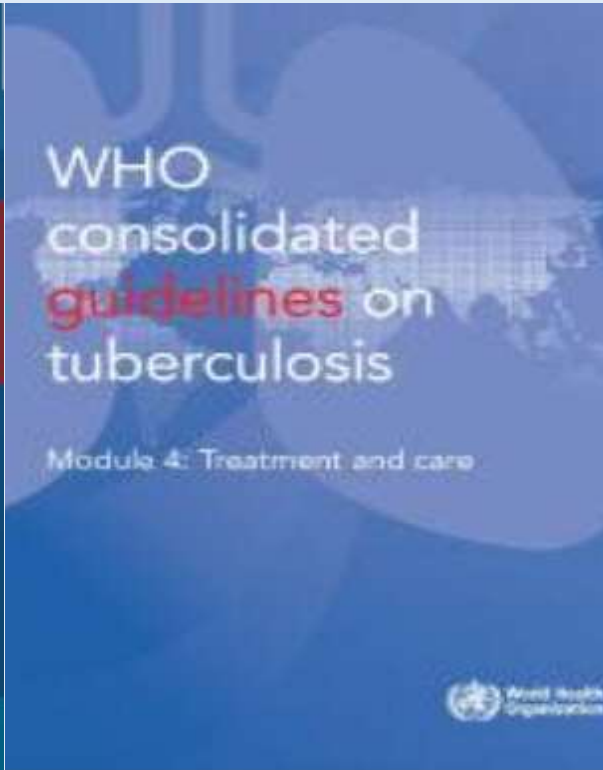
# Tüberküloz Tedavisi

## • Birinci Seçenek İlaçlar:

- İzoniazid
- Rifampisin-Rifabutin-Rifapentin
- Pirazinamid
- Etambutol
- Streptomisin

## • İkinci Seçenek İlaçlar:

- Bedakuilin
- Sikloserin
- Etionamid
- Linezolid
- Levofloksasin
- Moksifloksasin
- PAS
- Meropenem
- İmipenem-silastatin
- Amoksisilin-klavulonik asit
- Streptomisin
- Tiyosetazon
- Kapreomisin
- Klofazamin
- Amikasin
- Delamanid
- İzoniazid -YD



# 1. Tedavi Süreleri

- Standart Tedavi:
  - Başlangıç tedavisi: 2 HRZE
  - İdame tedavisi: 4 HR

H: İsoniazid  
R: Rifampisin  
Z: Pirazinamid  
E: Etambutol  
P: Rifapentin  
M: Moksifloksasin

- \*Yeni 4 aylık tedavi rejimi:
  - Başlangıç tedavisi: 2 HPMZ
  - İdame tedavisi: 2 HPM

- Rifampisin → Rifapentin
- Etambutol → Moksifloksasin

\*CDC, DSÖ önerisi: >12 yaş akciğer TB,  
3-16 yaş ciddi olmayan TB

Tablo 9. TB Olgu Tanımlarına Göre Erişkin Hastalar İçin Önerilen Günlük Tedavi Şeması<sup>1</sup>

Olgu tanımı	BAŞLANGIÇ DÖNEMİ	İDAME DÖNEMİ
Yeni olgu	2 ay HRZE <sup>2</sup>	4 ay HR <sup>3</sup>
Nüks olgu, takip dışı kalıp dönen olgu	Moleküler R direnci çalışılır <sup>4</sup> : <ul style="list-style-type: none"><li>• R duyarlı ise, yeni olgu gibi tedavi edilir.</li><li>• R dirençli ise, TB Referans Hastanesi'ne gönderilir.</li></ul>	
Tedavi başarısızlığından gelen olgu, RD, ÇİD, YİD TB	TB Referans Hastanesi'nde tedavi edilir <sup>5</sup> (Hastanın bulgularına göre uzun ya da kısa süreli tedavi rejimleri kullanılabilir).	
RD dışında ilaç direnci saptanması	Bk. s. 137, Bölüm 8: İlaça Dirençli TB	

[[İsoniyazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Etambutol (E), Streptomisin (S)]]

<sup>1</sup> Çocukluk çağı tüberkülozu tedavisi için bk. s. 165, Bölüm 9: Çocukluk Çağı Tüberkülozu

<sup>2</sup> Yeni olgularda başlangıç döneminin (iki ay tedavinin) sonunda balgam yaymasında ARB negatif ise ve İDT sonucu duyarlı ise idame tedaviye geçilir. İkinci ayın sonunda yayma pozitif ise başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay uzatılır. Üçüncü ayın sonunda ARB negatif ise idame tedaviye geçilir, ARB pozitif ise ilaç rejimi değiştirilmeden, tedavi kesilmeden dirençli olgu tedavisi yapan hastaneye sevk edilir.

<sup>3</sup> AC TB ve AD TB olguları aynı tedavi rejimleri ile tedavi edilir. Santral sinir sistemi TB 12 ay, kemik eklem TB ve silikotüberkülozda 9 ay tedavi verilir. Başlangıçta kavitesi olan ve ikinci ayda kültür pozitif olgularda 9 ay tedavi önerilir. İlaçlardan biri ya da birkaçı kullanılamazsa tedavi süresi uygun şekilde uzatılır (bk. s. 120, Tablo 18) (92, 93).

<sup>4</sup> Moleküler hızlı R direnci için, yerel laboratuvar yoksa, hasta örneği bu testi yapan bir laboratuvara kargo ile gönderilir.

<sup>5</sup> Ankara Atatürk EAH, İstanbul Yedikule, İstanbul Süreyya Paşa, İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH'leri.

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 10, 2022

VOL. 386 NO. 10

## Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children

A. Turkova, G.H. Wills, E. Wobudeya, C. Chabala, M. Palmer, A. Kinikar, S. Hissar, L. Choo, P. Musoke, V. Mulenga, V. Mave, B. Joseph, K. LeBeau, M.J. Thomason, R.B. Mboizi, M. Kapasa, M.M. van der Zalm, P. Raichur, P.K. Bhavani, H. McIlleron, A.-M. Demers, R. Aarmoutse, J. Love-Koh, J.A. Seddon, S.B. Welch, S.M. Graham, A.C. Hesselink, D.M. Gibb, and A.M. Crook, for the SHINE Trial Team\*

• Açık etiketli, Non-inferiorite çalışması

• ≤16 yaş ilaca duyarlı TB

• Respiratuvar TB

• Periferik lenf nodu tb

• Respiratuvar + periferik l.d

• 2016-2018 yılları arası 1204 çocuk

• 72.haftada klinik değerlendirme

• 4 aylık rejim 6 ay kadar etkili

• Çocuklarda (3 ay-16 yaş) tedavi: periferik lenf nodu TB, hava yolları tıkanıklığı olmayan, intratorasik lenf nodu TB ve komplikasyonsuz plevral efüzyonlu TB'de kullanılabilir

HRZE

Table 2. Primary Efficacy Analysis (Modified Intention-to-Treat Population).\*

Outcome	4-Month Treatment (N=572)	6-Month Treatment (N=573)	Difference (95% CI)	
			Adjusted Analysis†	Unadjusted Analysis
			percentage points	
Unfavorable status — no. (%)	16 (3)	18 (3)	-0.4 (-2.2 to 1.5)	-0.3 (-2.3 to 1.6)
Death from any cause after 4 mo	7 (1)	12 (2)		
Loss to follow-up after 4 mo but during treatment period	0‡	1 (<1)		
Treatment failure				
Tuberculosis recurrence	6 (1)	4 (1)		
Extension of treatment	2 (<1)	0		
Restart of treatment§	1 (<1)	1 (<1)		
Favorable status — no. (%)	556 (97)	555 (97)		

# Tedavi Süreleri

- Rehberler
  - Akciğer Dışı TB'da (ilaca duyarlı suşlara bağlı) tedavi süreleri Akciğer TB ile aynıdır.
  - Kemik-eklem TB
  - Santral sinir sistemi TB hariç

# Tedavi Süreleri

- İlaça Dirençli Tüberküloz Olguları

**RD: Rifampisin direnci**

**ÇİD (Çok İlaça direnç): R + H direnci**

**Ön-YİD (Ön-Yaygın İlaç Direnci): R + Kinolon direnci**

**YİD (Yaygın İlaç Direnci (YİD): ÇİD+Kinolon+Bedakuilin/Linezolid**

- İzonyazid direnci:

- 6 ay Rifampisin, Etambutol, Pirazinamid, Levofloksasin

# RD/ÇİD/YİD-TB Tedavisi

## • DSÖ Önerisi

- 6 aylık tedavi BPaLM/BPaL

İlk seçenek

14 yaş ve üzeri,

Kinolon direnci varsa veya direncine bakılamıyorsa önerilir

TB menenjit, osteoartikuler, dissemine TB kullanılmaz

Linezolid dozu: 600 mg/gün

TB-PRACTECAL VE ZeNix

- 9 aylık tedavi: 4 ay BEHZK LEV/MOKSEto/ 5 ay LEV/MOKS KEZ

ETO yerine 2 ay LZD 600mg/gün verilebilir

Kinolon direnci olmamalı

Yaygın akciğer TB ya da ciddi akciğer dışı TB olmamalı

- 6 ay BDL LEV K

(Bedakuilin, delamanid, linezolid, levofloksasin, klofazimin)

HIV DURUMLARINA BAKMAKSIZIN

## • Modifiye 9 aylık rejimler

-BLMZ (Bedakuilin, Linezolid, Moksifloksasin; Pirazinamid)

-BL LEV KZ (Bedakuilin, Linezolid, Levofloksasin, Klofazamin; Pirazinamid)

-BDL LEV Z (Bedakuilin, Delamanid, Linezolid, Levofloksasin, Pirazinamid)

# RD/ÇİD/YİD-TB Tedavisi

- Daha uzun süreli Rejimler

Table 2.6.1. Grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens<sup>a</sup>

Groups and steps	Medicine and abbreviation	
<b>Group A:</b> Include all three medicines	Levofloxacin or moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline <sup>b,c</sup>	Bdq
	Linezolid <sup>d</sup>	Lzd
	<b>Group B:</b> Add one or both medicines	Clofazimine
	Cycloserine or terizidone	Cs Trd
<b>Group C:</b> Add to complete the regimen, and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid <sup>e</sup>	Dlm
	Pyrazinamide <sup>f</sup>	Z
	Imipenem–cilastatin or meropenem <sup>g</sup>	Ipm–Cln Mpm
	Amikacin or streptomycin <sup>h</sup>	Am S
	Ethionamide or prothionamide <sup>i</sup>	Eto Pto
	<i>P</i> -aminosalicylic acid <sup>j</sup>	PAS



	Drug / Dose <sup>(i)</sup>	Comments*
<b>Initial phase</b>	<b>rifampicin</b> + <b>isoniazid</b> (+ <b>pyridoxine</b> ) + <b>pyrazinamide</b> + <b>ethambutol</b>  Dosing is weight-based	<p><b>Initial phase</b> for 2 months.            Possibility to omit <b>ethambutol</b>, if <i>M. tuberculosis</i> is known to be fully <b>drug sensitive</b>.            Preventive steroid therapy may be considered to avoid <b>IRIS</b>, see <b>IRIS</b></p> <p>Corticosteroids (dexamethasone: 0.3–0.4 mg/kg/day for 2–4 weeks; followed by gradual tapering (0.1 mg/kg/day per week) until 0.1 mg/kg/day; then 4 mg/day and gradual tapering (1 mg/week) until discontinuation) are recommended as adjuvant treatment in <b>TB meningitis</b> and <b>TB</b> with <b>CNS</b> involvement<sup>(ii)</sup></p>
<b>Alternative Initial phase</b>	<b>rifabutin</b> + <b>isoniazid</b> (+ <b>pyridoxine</b> ) + <b>pyrazinamide</b> + <b>ethambutol</b>  Dosing is weight-based	<p><b>Initial phase</b> for 2 months.            Possibility to omit <b>ethambutol</b>, if <i>M. tuberculosis</i> is known to be fully <b>drug sensitive</b></p>
<b>Continuation phase</b>	<b>rifampicin/rifabutin</b> + <b>isoniazid</b> (+ <b>pyridoxine</b> )  Dosing is weight-based	<p>Total duration of therapy:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pulmonary, <b>drug susceptible TB</b>: 6 months</li> <li>2. Pulmonary <b>TB</b> &amp; positive culture at 8 weeks of <b>TB</b> treatment: 9 months</li> <li>3. Extrapulmonary <b>TB</b> with <b>CNS</b> involvement or <b>disseminated TB</b>: 9-12 months</li> <li>4. Extrapulmonary <b>TB</b> with bone/joint involvement and in other sites: 6-9 months</li> </ol>

## Treatment of drug-resistant TB

In case of RR/MDR/XDR-TB, consultation with experts in resistant-TB treatment is advised.

	Drug / Dose <sup>(i)</sup>	Comments
Rifampicin susceptible and isoniazid-resistant <u>TB</u>	rifampicin + ethambutol + pyrazinamide + levofloxacin/moxifloxacin	Total duration of 6 months
RR/MDR/pre-XDR	<b>Bedaquiline</b> + pretomanid + linezolid +moxifloxacin  (BPaLM regimen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Total duration of 6-month all-oral regimen</li> <li><b>Linezolid</b> dose is 600 mg once daily</li> <li>Patients have not been previously exposed to bedaquiline, pretomanid, linezolid for &gt; 1 month, or resistance to these drugs have been excluded</li> <li>In case of documented fluoroquinolone resistance, moxifloxacin could be discontinued</li> <li>Not recommended in pregnant and breastfeeding women</li> <li>Limited data are available on the effectiveness of this regimen in severe disseminated <u>TB</u> or <u>TB</u> involving the <u>CNS</u></li> </ul>
	Individuals not eligible to BPaLM may be eligible to other alternative, all-oral, 6-months or 9-months regimens for RR/MDR-TB, which should be preferred over longer regimens. For further guidance, see <a href="#">WHO Guidelines 2025</a> .	
<u>XDR-TB</u>	Individualized treatment strategies, based on <u>TB</u> isolate resistance profile and consultation with <u>MDR-TB</u> experts, should be implemented for <u>XDR-TB</u> . For further details, refer to <a href="#">WHO Guidelines 2025</a> .	

- It is recommended to monitor treatment response through monthly sputum culture
- In cases of co-infection with HCV, it is recommended to delay anti-HCV treatment until the completion of MDR/RR-TB therapy.
- Treatment compliance is crucial. If needed, each dose of medicines should be given as DOT throughout the whole treatment period.
- Surgical resection may be part of the management for selected persons with focal pulmonary MDR-TB

# Tedavi Süreleri

- Kemik-Eklemler Tüberkülozu:
- İdeal süre?
- Çoğu olguda birinci seçenek ilaçlarla 6-9 ay yeterli bir süre
- Rifampisin içermeyen rejimlerde 9-12 ay önerilmekte

ORIGINAL PAPER

MRC Working Party on Tuberculosis of the Spine

## Five-year assessment of controlled trials of short-course chemotherapy regimens of 6, 9 or 18 months' duration for spinal tuberculosis in patients ambulatory from the start or undergoing radical surgery

Fourteenth report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine

Hong Kong, Hindistan ve Kore'de spinal tüberkülozda kısa süreli tedaviye ilişkin üç randomize çalışma, beş yıllık takipten sonra,  
İsoniazid+ rifampisin ile **6-9 aylık**  
İsoniazid + Etambutol veya PAS ile 18 aylık rejimlerle benzer

## The treatment of spinal tuberculosis: a retrospective study

S Ramachandran <sup>1</sup>, I J Clifton, T A Collyns, J P Watson, S B Pearson

Affiliations + expand

PMID: 15875926

### Abstract

**Background:** There are conflicting guidelines and variations in clinical practice in the management of bone tuberculosis (TB), including spinal TB. A case who received 6 months of treatment in line with current British Thoracic Society (BTS) guidelines, and subsequently relapsed, prompted a survey of treatment and outcomes of spinal and other bone TB.

**Methods:** A retrospective study examining the clinical features, treatment duration and outcome of patients presenting with spinal and other bone TB to the Leeds Teaching Hospitals National Health Service Trust, between 1998 and 2002.

**Results:** Forty-two patients were identified. Notes from 34 patients with spinal TB and four patients with TB of other bones were reviewed. Of eight patients who received 6 months of therapy, five relapsed. Of 30 patients who received treatment for 9 months or longer, none relapsed ( $P < 0.05$ ).

**6 aylık tedaviler sonrasında nüks %62**  
**9 aylık tedaviler sonrasında nüks yok**

## Ultra-short-course chemotherapy for spinal tuberculosis: five years of observation

Zili Wang · Jiandang Shi · Guangqi Geng · Hongyan Qiu

2 SHRZ/2-4HRZ

2SHRZ/7HRZ

### Abstract

**Purpose** This study aimed to explore the feasibility of ultra-short-course chemotherapy in the treatment of spinal tuberculosis.

**Methods** One hundred and eighty-five patients with confirmed spinal tuberculosis and surgical indication were included. The chemotherapy regimen was 2SHRZ/XHRZ. According to the duration of the chemotherapy, the patients were divided into two groups, the ultra-short-course chemotherapy group with an average duration of 4.5 months, and the standard chemotherapy group with an average duration of 9 months. The same surgery was performed for patients in the two groups.

**Results** The duration of the follow-up ranged from 61 to 87 months, with an average of 69.1 months. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, kyphosis and nerve function, recovery of work, and activities of daily living were not significantly different between the two groups before or after treatment; however, the aforementioned indices were significantly different before and after treatment within groups. There was no significant difference in postoperative bone graft healing between the two groups. The drug side effects were significantly different between the two groups.

**Conclusions** With thorough focus debridement, bone grafting, and internal fixation, the efficacy of ultra-short chemotherapy was similar to that of standard chemotherapy for the treatment of spinal tuberculosis. The ultra-short-course chemotherapy can shorten the course of treatment and reduce drug side effects.

**Keywords** Spine · Tuberculosis · Ultra-short-course chemotherapy · Efficacy · Thorough debridement

### Introduction

Spinal tuberculosis is a common infectious disease, and its incidence has increased in both developed and developing countries in recent years [1, 2]. Chemotherapy combined with surgical treatment is the main method of treatment for spinal tuberculosis patients with surgical indications. With the emergence of the new theory and new techniques of spinal surgery, the surgical treatment of spinal tuberculosis has developed rapidly; however, drug treatment is still the 9-month standard chemotherapy regimen that has been used in the past several decades. The traditional standard chemotherapy regimen has achieved satisfactory effec-

# Tedavi Süreleri

## Kemik-Eklem Tüberkülozu:

### • İlaça dirençli TB:

- Veriler sınırlı
- Kombinasyon tedavi ve cerrahi müdahalelerle 18-24 ay sürebilir; ancak güvenilir bir öneri yok.
- Linezolid ve bedakuilinin kısa sürelerde diyebileceği bazı avantajlar/kanıtlar sınırlı
- Linezolid ile iyi kemik penetrasyonu bildirilmiş; bedakuilin ise en az bir vakada olumlu; ancak genel olarak kanıt sınırlı.
- Cerrahi müdahale eklenmesi, bazı durumlarda tedavi süresini azaltmada yardımcı olabilir; özellikle fokal lezyonlarda cerrahiyle kombinasyon sık kullanılan bir strateji

# Tedavi Süreleri

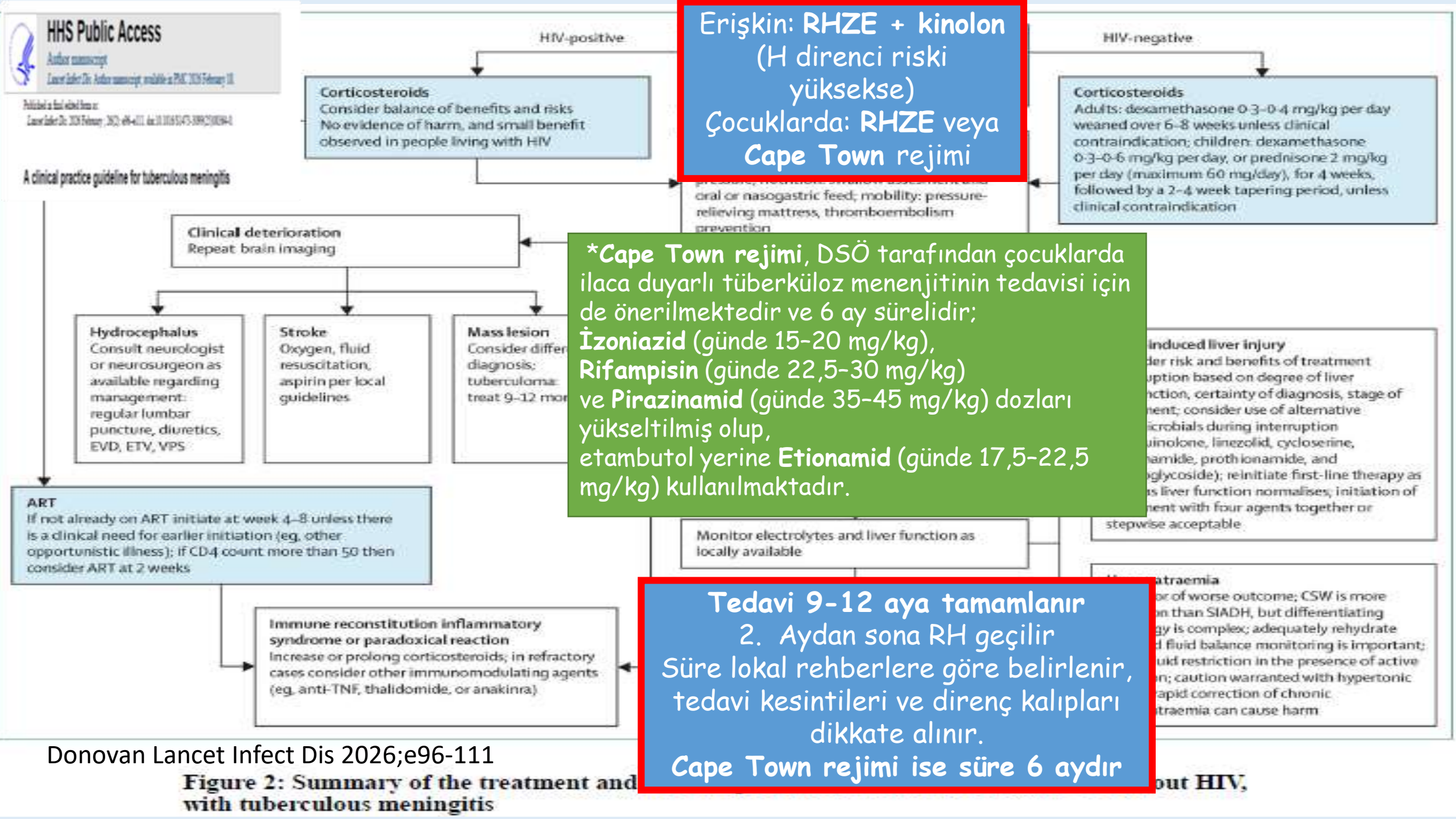
- Tüberküloz Menenjitisi:
- TBM 78.200/yıl ölüm %35'i HIV ile yaşayan bireyler
- % 50 mortalite, komplikasyon riski yüksek
- Son 40 yılda tedavide çok az ilerleme kaydedildi
- Ampirik tedavi erken başlanabilmeli
  - İlgili epidemiyolojik faktörlere sahip hastalar (önceki tüberküloz (TB) enfeksiyonunun veya hastalığının, bilinen veya olası TB maruziyetinin tarihi ve / veya geçmiş veya şimdiki
  - Klinik belirtileri
  - Radyolojik bulgular (hidrosefali, bazilik)

# Tedavi Süreleri

- Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu (İlaca Duyarlı)
- İki ay dörtlü + 7-10 ay ikili tedavi
- Uzun süreli tedavinin nedenleri arasında yüksek morbidite ve mortalite riski, tedaviye yanıtın yavaş olması, ve bazı ilaçların BOS'a zayıf penetrasyonu

İsoniazid, Rifampisin, Pirazinamid

- Bakterisidal
- İnflamasyon durumunda yeterli düzey
- Dördüncü ilaç?
- Levofloksasin, etionamid, Streptomisin >Etambutol
- DSÖ 2010 yılında Streptomisini tercih ediyor
- DSÖ 2016 yılında Etambutolü tercih ediyor
- IDSA 2016 yılında Etambutolü tercih ediyor



## Comparative Effectiveness of Regimens for Drug-Susceptible Tuberculous Meningitis in Children and Adolescents: A Systematic Review and Aggregate-Level Data Meta-Analysis

Giorgia Sulis,<sup>1,2</sup> Gamuchirai Tavaziva,<sup>2</sup> Genevieve Gore,<sup>3</sup> Andrea Benedetti,<sup>1,2</sup> Regan Solomons,<sup>4</sup> Ronald van Toorn,<sup>4</sup> Stephanie Thee,<sup>5</sup> Jeremy Day,<sup>6,7</sup> Sabine Verkuil,<sup>8</sup> Annemieke Brands,<sup>8</sup> Kerri Viney,<sup>8</sup> Tiziana Masini,<sup>8</sup> Faiz Ahmad Khan,<sup>2,9</sup> and Silvia S. Chiang<sup>8,10,2</sup>

- Sistematik inceleme metaanaliz
- 10 yaş ve üzeri çocuklar/adolesanlar
- Toplam 7 çalışma

3 çalışma (n=724)  
 6 ay \*HRZEto  
 \*H ve R yüksek doz

Mortalite %5.5  
 Tedavi başarısı %94.6  
 Nörolojik sekel %66.0

3 çalışma (n=282)  
 Standart 12 aylık rejim

Mortalite %23.9  
 Tedavi başarısı %75.4  
 Nörolojik sekel %36.3

Klinik olarak kısa rejim, mortalite ve tedavi başarısı açısından avantajlı görünürken, nörolojik sekeller açısından dikkatli değerlendirme gerektirir.

- Ancak Őu anda geleneksel rejimin kullanımı yönünde tercih var; daha fazla veri elde edilene kadar mevcut yaklaŐım korunmalı
- **Kısa süreli olan rejimin**
  - HIV enfeksiyonu olmayan hastalar ve
  - ilaca karşı dirençli TB'ya sahip olmadıkları biliniyorsa uygulanması önerilir.

# İlaçlar yeterli mi?

- Rifampisin BOS'a geçişi sorunlu
- Dozunu arttırılalım
  - 15-20 mg/kg/gün
  - Mortaliteye etkisi yok
  - Ancak
    - 20 mg/kg/gün üzeri dozlar güvenli
    - 35 mg/kg/gün faz çalışması devam etmekte
- Standart tedaviye ilave olarak florokinolon eklenmesi önerilmemekte
  - İsoniazid direnci varsa
- Linezolid için yeterli veri yok

# Daha kısa süreli tedavi

- 12 aydan daha kısa süreli tedavi, yetişkinlerde tüberküloz menenjitine karşı etkili midir?
  - 12 aydan kısa süreli tüberküloz kemoterapisi ile 12 ay veya daha uzun süreli kemoterapiyi karşılaştıran çalışma yok
  - 2016 yılında, 19 gözlemsel çalışmanın meta-analizi, tüm kohortlarda ölümlerin çoğunun ilk 6 ayda meydana geldiği ve nüksün, tedavi rejiminden bağımsız olarak tüm katılımcılarda nadir olduğu sonucuna varmıştır. Optimal tedavi süresiyle ilgili herhangi bir çıkarım yapılamamıştır.
  - **Dünya Sağlık Örgütü (WHO) şu anda yetişkin tüberküloz menenjitinin 12 ay süreyle tüberküloz ilaçlarıyla tedavi edilmesini önermektedir; farklı bir öneriyi destekleyen hiçbir kanıt yoktur. Ayrıca, tüberküloz menenjitinde (akciğer tüberkülozuna kıyasla) daha uzun süreli tüberküloz kemoterapisinin daha iyi sonuçlar sağladığına dair önemli bir kanıt da bulunmamaktadır.**

# Tedavi Süresi

- **İlaca dirençli TB menenjit**

- ÇİD tüberküloz menenjitinde mortalite oranı %70'i aşmaktadır.

- Direncin geç tespit edilmesi

- İkinci basamak tüberküloz karşıtı tedavinin başlatılmasının gecikmesinden kaynaklanmaktadır; ayrıca

- İkinci basamak ilaçların tüberküloz menenjitindeki etkinliğinin belirsizliği de bu durumu daha da kötüleştirmektedir.

- RKÇ eksikliği

# İlacı Dirençli Tüberküloz Menenjit

- Bedaquiline, proteinamid ve linezolid (BPAL) rejimi, ÇİD akciğer tüberkülozunda oldukça etkili
- Ancak ÇİD tüberküloz menenjitli hastalarda ?
- Tüberküloz menenjit hayvan modellerinde, BPAL rejimi standart tüberküloz rejimine göre etkinliği daha düşük, ve bedaquiline'in ek bir etkinliği yoktur.
- Bununla birlikte, PaZ bazlı rejimlerle yapılan hayvan çalışmalarında mükemmel aktivite gözlemlenmiştir.
- Bedaquiline'in etkili olabilmesi için yeterli SSS maruziyetine ulaşmış olması gerekir; ancak tüberküloz menenjitli hastaların %50'sinden fazlasında eş zamanlı akciğer tüberkülozu vardır, bu durumda bedaquiline oldukça etkili olacaktır.
- Mevcut ve yeni tüberküloz karşıtı ajanlarla sinerjiler, hastalık bölgesinde yüksek maruziyet sağlayarak bedaquilinein TBM'deki potansiyel etkinliğini artırabilir.
  - Bedaquiline'in pretomanid, linezolid ve moxifloxacin (BPALM) ile kombinasyonu, akciğer tüberkülozunda oldukça başarılı olmuştur ve bireysel ilaçların olumlu PK özellikleri nedeniyle TBM için umut vadeden bir rejimi temsil etmektedir.

# TB Menenjitisi

- ÇİD TB menenjitinde
  - Duyarlı 1.seçenek ilaçlar izolat dışında BOS a iyi geçen Eto, Sikloserin, Levofloksasin, Linezolid içeren beşli tedavi
  - Süre 18-24 ay
    - Hastalığın şiddetine.
    - Klinik yanıtı
    - İmmun duruma

Table 2.6.1. Grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens<sup>a</sup>

Groups and steps	Medicine and abbreviation	
<b>Group A:</b> Include all three medicines	Levofloxacin or moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline <sup>b,c</sup>	Bdq
	Linezolid <sup>d</sup>	Lzd
	<hr/>	
<b>Group B:</b> Add one or both medicines	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine or terizidone	Cs Trd
	<hr/>	
<b>Group C:</b> Add to complete the regimen, and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid <sup>e</sup>	Dlm
	Pyrazinamide <sup>f</sup>	Z
	Imipenem–cilastatin or meropenem <sup>g</sup>	Ipm–Cln Mpm
	Amikacin or streptomycin <sup>h</sup>	Am S
	Ethionamide or prothionamide <sup>i</sup>	Eto Pto
	P-aminosalicylic acid <sup>j</sup>	PAS

## 2. İlaç Yan Etkisi Yönetimi

- Hastanede Takip
  - RD, ÇİD, Ön-YİD ve YİD TB hastaları
  - Genel durumu bozuk olanlar
  - Menenjit
  - Kontrolsüz diyabet, KBY, Kronik karaciğer hastalığı
  - İlaç alerjisi, ilaca bağlı hepatit
  - Düzensiz tedavi alanlar

## 2. İlaç Yan Etkisi Yönetimi

### • Tedaviye Başlarken

- Duyarlılık testi
- Kilo
- Görme-işitme değerlendirmesi
- HIV, HBV, HCV taraması
- BUN, kreatinin, ALT, AST,
- Bilirubin, ALP, GGT
- Hemogram

### Aylık karaciğer fonksiyon testleri

Anormal bazal KCFT

Şüpheli ilaç reaksiyonu

Altta yatan karaciğer hastalığı

Gebelik ve doğumdan sonraki ilk 3 ay

İdame tedavisinde pirazinamid kullanımı

Karaciğer hasarı risk faktörleri

50 yaş üzeri, ilaçlar, alkol vb.

## 2. İlaç Yan Etkisi Yönetimi

- Major ilaç yan etkileri:
  - İlaçların kesilmesini gerektirir
  - Organ fonksiyon bozukluğu, yaşamı tehdit edebilen yan etkiler
- Minör yan etkileri:
  - İlaçların kesilmesini gerektirmez
  - Hasta tedaviyi bırakabilir

# Deri Reaksiyonları

- Makülopapüler döküntü, kaşıntı
- Deride kızarıklık
  - INH kullananlarda tiramin içeren gıdalar sonrası çarpıntı, baş ağrısı, kızarıklık, kaşınma
- Fotosensitivite ve hiperpigmentasyon
  - PZA, KLF, kinolon ile fotosensitivite
  - RFT, KLF ile hiperpigmentasyon
- İlaçların sırasıyla kademeli doz arttırımı

# Ciddi Deri Reaksiyonları

- Anafilaksi
  - Nadir görülür
  - Dakikalar içinde dispne, stridor, wheezing, anjiyoödem, ürtiker, kaşıntı, bulantı, kusma, diyare
  - İlaç bir daha verilmez
  - Desnsitizasyon yapılmaz
- Stevens Johnson Sendromu
- DRESS
  - En sık rifampisin, rifabutin, izoniazid, etambutol
- İlaçlar kesilir ve verilmez
- Steroid, antihistaminikler

# Ciddi Deri Reaksiyonları

- RİF aşırı duyarlılık
  - Alımından 1-2 saat sonra grip benzeri sendrom
  - 6-8 saatte düzelir
- RİF ile
  - Vaskulit, lökopeni, agranulositoz, trombositopeni, hemolitik anemi, lipoid reaksiyonlar, akut böbrek yetmezliği
  - RİF ve RBT kesilir
  - Desensitizasyon yapılmaz

# Gastrointestinal Yan Etkiler

- Bulantı, kusma:
  - En sık yan etki
- LEV, MOK, BDK, RIF, LNZ, PTO, PAS neden olabilir
  - Tek tek denenmeli
  - İlaçların alım zamanı değiştirilebilir
  - Dozlar bölünebilir
  - Yemek sonrası alınabilir
  - Antiasitler, antiemetikler
    - Kinolonlarla antiasitler arasında en az 2 saat olmalı
- İshal
  - *Clostridioides difficile* ilişkili ?

# Gastrointestinal Yan Etkiler

- Hepatotoksisite:

- İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, sarılık
- Semptom +/-, transaminaz değerleri  $> 5 \times \text{NUS}$  veya
- Semptom +, transaminaz değerleri  $> 3 \times \text{NUS}$  veya
- Serum bilirubin değeri  $> 1.5 \text{ mg/dL}$  ilaçlar kesilir
- En çok hepatotoksik ilaçlar
  - Sırasıyla PZA, INH, RIF
  - PTO, BDK, Pa, DLM
- Hepatotoksisite nedeniyle  
15 günden fazla tedavisiz kalınmamalıdır

## Hepatotoksisite riskini artıran durumlar

- İleri yaş (hepatotoksisite görülme oranı, 20 yaş altında  $< 1\%$  iken, 60 yaş üstünde yaklaşık  $5\%$ 'tir)
- Alkol bağımlılığı
- Malnütrisyon
- Hepatotoksik ilaç kullanımı
- Daha öncesinde INH intoleransı varlığı
- Karaciğer hastalığı olması
- Gebelik, erken postpartum dönem
- Damar içi ilaç kullanımı
- INH hızlı asetatörler

# Gastrointestinal Yan Etkiler

- Hepatotoksisite:

Tedavisi kesilir

- Hastanın tedavi aciliyeti varsa hepatotoksik olmayan ilaçlar verilir
- Transaminazlar normale dönünce tedavi başlanmalı
  - Tek tek denenmez, hepsine birden başlanır
- Transaminazlar iki haftada normale dönmez ise hepatotoksik olmayan ilaçlar başlanır

EMB, SM, LNZ, MOKS, CYC

- Transaminazlar normale dönüp yeniden tedavi başlanıp tekrar yükseldiğinde hepatotoksik olmayan rejime geçilir
  - 10 gün içinde transaminazlar normale dönerse R eklenir SM veya CYC çıkarılır
  - 10 gün içinde hepatotoksisite görülürse R kesilir, Dörtlü devam edilir
  - R ekledikten 10 gün sonra hepatotoksisite yoksa H eklenir
  - H ve R ile hepatotoksite olmaz ise HRE ve MOKS ile devam edilir (PZA olmadığından süre 9 ay olmalıdır 2 ay dörtlü, 7 ay HR)

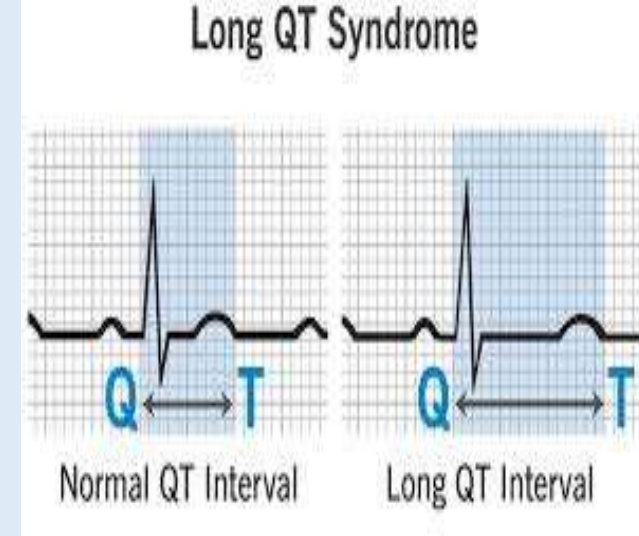
# Gastrointestinal Yan Etkiler

- **Hepatotoksisite**

- H ile hepatotoksisite gelişir, R ile olmazsa
  - **RE+MOKS + SM** (veya *CYC*) devam edilir (12 ay, 2 ay dörtlü, 10 ay R+MOKS)
- R ile hepatotoksisite olur, H ile olmazsa;
  - 4 ilaçla idame sürdürülür. **HE+LZD+ MOKS** (toplam süre 18 ay)
- Hem R ile hem de H ile hepatotoksisite olursa; beşli başlangıç tedavisi
  - **LZD+ES+MOKS+CYC** ile tedavi (18 ay). İki aydan sonra S kesilir, 4 ilaçla idame

# Kardiyovaskuler Yan Etkiler

- QT uzaması
  - Erkeklerde QTc <450 ms, kadınlarda <470 ms
  - >500 ms olması problem!
    - Senkop, kardiyak arrest, ani ölüm
  - **BDK, KLF, DLM, MOKS, LEV, ETO, PTO** neden olabilir
  - BDK ile ilk haftalarda görülür, QTc normal olana kadar EKG izlemi
  - BDK ve DLM birlikte kullanılıyorsa başlangıçta, 2-4 haftada bir bir **EKG**
- Aort anevrizması ya da diseksiyonu
  - Florokinolon kullanımında aort anevrizması/diseksiyonu riski ?



# Nefrolojik Yan Etkiler

- Aminoglikozidler
  - İlk haftalarda haftada bir ardından ayda bir kreatinin
  - Hidrasyon
- RIF ile akut böbrek yetmezliği
  - RIF kesilir bir daha verilmez
- Elektrolit Kayıpları
  - Aminoglikozidler ile K, Mg, Ca, Cl kayıpları
  - Bulantı ve kusmalar
  - Replasman
  - Gerekirse EKG (QTc uzaması var mı)

# Nörolojik Sorunlar

- Periferik Nöropati
  - LZD ve H
  - ETO, CYC, kinolonlar
  - Risk yüksek
    - DM, HIV, Alkol kullanımı, hipotiroidi, gebelik, KBY
  - INH, ETO, CYC kullanımında 50 mg/gün B6 verilmeli
  - >100 mg B6 izoniazidin kompetitif antagonistidir, etkisini azaltır
  - LZD tedavisi sırasında 12-20 hafta sonra ortaya çıkabilir
    - Birlikte B6 faydalı değil
  - İlaça ara verme-doz azaltma-ilacı kesme
  - Fizik tedavi, NSAİ, parasetamol, gabapentin, pregabalin, karbamazepin verilebilir

# Nörolojik Sorunlar

- Nöbetler
  - CYC, kinolonlar, LZD, INH, İMP, MPM
  - İlaç kesilir, antikonvulzan tedavi
  - INH toksisitesinde i.v piridoksin
- Serotonin sendromu
  - Nöromuskuler bulgular: klonus, nöbet, ataksi, koordinasyon bozukluğu, çene kilitlenmesi, rijidite, titreme, tremor, taşikardi, ateş, deliryum, ajitasyon

# Psikiyatrik Sorunlar

- Depresyon
  - CYC ve ETO
  - İsoniazid ile nadiren
- Psikoz
  - CYC ve kinolonlar
  - İsoniazid ile nadiren

# Kas İskelet Sistemi

- Miyalji-artralji
  - PZA
  - RBT, kinolonlar, izoniyazid, ETO, BDK
- PZA ile ürik asit yükselmesi
  - Tedaviyi kesmeyi gerektirmez
  - Semptomatik (NSAI)
  - Asemptomatik bireylerde allopurinol gerekmez
- Tendinit
  - Kinolonlar

## Hematolojik Yan Etkiler

Anemi

KI tutulumu

Gastrointestinal tutulumu

İlaç toksisitesi

Linezolid, Rifamisinler, İsoniazid

İsoniazid ile agranulositoz, aplastik anemi trombositopeni

## • Oftalmolojik Yan Etkiler

- EMB ile optik nöropati
  - EMB kesilir
- LZD ile geri dönüşümlü optik nöropati
- RBT ile panuveit
  - İlacı kesince geridönüşümlü

Rifampisin ile vücut sıvılarının turuncu olması

Hipotiroidi

PAS, ETO

Alopesi

INH, ETO

Kıllı dil

LZD

Oral hijyeni artırmak, dırçalamak

..

# 3. Steroid Kullanım Endikasyonları

- SSS tüberkülozu
- Perikardiyal tüberküloz
- IRIS

## Corticosteroids for managing tuberculous meningitis (Review)

Prasad K, Singh MB, Ryan H

- 9 RKÇ değerlendirilmiş
- 1337 katılımcı
- 24 aylık takip
- **Mortalite %25 azalmakta**
- **Nörolojik sekeller için faydasız**

**Participant or population:** adults or children with tuberculous meningitis on tuberculosis (TB) chemotherapy

**Settings:** hospital care

**Intervention:** any corticosteroid

**Comparison:** placebo or no corticosteroid

Outcomes	Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (trials)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk*	Corresponding risk			
	Control	Corticosteroid			
<b>Follow-up to 2 to 24 months</b>					
Death	41 per 100	31 per 100 (27 to 36)	RR 0.75 (0.65 to 0.87)	1337 (9 trials)	⊕⊕⊕⊕ high 1,2,3,4,5
Disabling neurological deficit	8 per 100	7 per 100 (6 to 10)	RR 0.92 (0.71 to 1.20)	1314 (8 trials)	⊕⊕⊕⊕ <sup>6,7,8</sup> low

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 12, 2023

VOL. 389 NO. 15

Adjunctive Dexamethasone for Tuberculous Meningitis  
in HIV-Positive Adults

- RKÇ
- 520 HIV ile yaşayan bireyde Tüberküloz menenjitisi
  - N=263 (Deksametazon)
  - N=257 (Plasebo)
- 12 ay takipte mortalite oranları
  - Deksametazon kolunda 116/263 (%44.1)
  - Plasebo 126/257 (%49.0)      0.85 GA%95 (0.66-1.10) p=0.22
- İlk 6 ayda IRIS gelişmesi oranları benzer
- Advers olay görülme riski benzer (%73-%75)

# Efficacy and Safety of Systematic Corticosteroids Treatment Among Patients With HIV and Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Jiaqi Pu,<sup>1,2</sup> Shouquan Wu,<sup>1,2</sup> and Jian-Qing He<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China; and <sup>2</sup>State Key Laboratory of Respiratory Health and Multimorbidity, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China

Clinical Infectious Diseases® 2025;80(5):1156-62

7 RKÇ

1410 HIV ile yaşayan TB hastası

Steroid kullanımı mortaliteyi azaltmıyor

RR=0.91, %95 GA: 0.79-1.04, p=0.17

Ciddi istenmeyen olay görülme sıklığında artış yok

RR=0.96, %95 GA 0.82-1.13, p=0.63

# 3. Steroid Kullanım Endikasyonları

- SSS Tüberkülozu
  - Deksametazon
    - 0.4 mg/kg/gün 1. hafta
    - 0.3 mg/kg/gün 2. hafta
    - 0.2 mg/kg/gün 3. hafta
    - 0.1 mg/kg/gün 4.hafta
    - 3-4 haftada kademeli azaltılıp kesilir
  - Çocuklarda
    - Deksametazon 0.6 mg/kg/gün veya
    - Prednizolon 4 mg/kg/gün
    - 4 hafta veilir, aaltılarak kesilir

# 3. Steroid Kullanım Endikasyonları

- Perikardit
- 4 RKÇ sonucunda
  - Tüm nedenlere bağlı mortalite %20 azalmakta
  - Perikardite bağlı mortalite azalmakta (RR=0.39)
  - Prednizolon 6 hafta verilir
    - 120 mg/gün 1.
    - 90 mg/gün 2.
    - 60 mg/gün 3.
    - 30 mg/kg/gün 4.
    - 15 mg/kg/gün 5.
    - 5 mg/kg/gün 6. hafta
- IRIS
  - 1.5 mg/kg/gün oral prednizon 2 hafta ardından
  - 0.75 mg/kg/gün 2 hafta

# The Effect of Add-On Corticosteroids on Treatment Outcomes in Lymph Node Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Biswas C. Trop Med Int Health 2026;31(3):274-83.

Chayanika Biswas<sup>1</sup> | A. S. Supriya<sup>1</sup> | Aravind Gandhi<sup>2</sup> | Geeta Pardeshi<sup>1</sup>

- RKÇ TB lenfadeniti, G.Asy'a'da yapılan 3 çalışma
- Toplam 234 katılımcı (Müdahale grubu n=118, Kontrol grubu n= 116)

TABLE 1 | Characteristics of included studies.

Author	Year of publication	Country	Population	Intervention	Comparison	No. of patients enrolled n		Percentage of females %		Mean age (S.D) years		Symptom relief (2 months) %		Complete resolution %	
						Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention	Control
Bunkar et al. [17]	2011-2013	India	Cervical lymph node tuberculosis	DOTS with prednisolone (prednisolone 1 mg/kg body weight for first 4 weeks)	DOTS plus placebo	60									66.6
Sharmila et al. [18]	2017	Bangladesh	Lymph node tuberculosis	DOTS with prednisolone (0.75 mg/kg prednisolone for 4 weeks)	DOTS	60	60	60	63.3	27.5 (12.9)	26.3 (11.7)	90	73	95	66.6
Banstwal et al. [19]	2013-2014	India	Cervical lymph node tuberculosis	DOTS (only HRZ 2 months plus HR 4 months)	DOTS (only HRZ 2 months plus)	28	26	57.1	80.8	33.1 (12.2)	27.9 (7.1)	92.9	84.6	75	26.9

6 ayda tam iyileşmede fark yok  
 2 ayda semptomlarda rahatlamada fark yok  
 Komplikasyon gelişme sıklığında fark yok

# 3. Steroid Kullanım Endikasyonları

- Plevra TB
  - Semptomların giderilmesi
  - Sıvının daha hızlı gerilemesi
  - Akciğer fonksiyonlarının düzelmesine katkısı yok

# 3. Steroid Kullanım Endikasyonları

- İlaçlara bağı ciddi hipersensitivite reaksiyonları
- Adrenal yetmezlik
- Bronşial obstrüksiyon
- Göz tutulumu

**Sabrınız için teŖekkür ederim**



**TBCÇG**

**KLİMİK DERNEĞİ  
TÜBERKÜLOZ ÇALIŖMA GRUBU**