

# ERİŞKİN TİPİ TÜBERKÜLOZDA TANI VE TEDAVİ İLKELERİ

Kemal TAHAOĞLU\*

Tüberküloz bütün yaş gruplarında görülen ve tüm sistemleri tutan bir hastalıktır. Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu toplumlarda kişi genellikle çocuk yaşlarda tüberküloz basili ile karşılaşır. Ancak hastalığın ilginç patogenezi hastalığın erişkin yaşlarda ve büyük oranda akciğerlerin hastalığı şeklinde ortaya çıkmasına neden olur. Bundan dolayı literatürde "erişkin tipi tüberküloz", "reaktivasyon tüberkülozu", "post-primer tüberküloz" "kaviter akciğer tüberkülozu", "aktif akciğer tüberkülozu" gibi isimler ile bilinir. Bu yazıda "erişkin tipi akciğer tüberkülozu" terimi kullanılmıştır. Erişkin tipi akciğer tüberkülozunun tanı ve tedavisi, tüberkülozun morbit formu olması yanında, toplumda hastalığın yayılmasına kaynak oluşturması nedeniyle de büyük önem taşır. Çünkü bir toplumda tüberküloz kontrolünün başarısı, yayma pozitif olguların % 85'inin kür edilmesi ve % 70' inin tanınması ile ölçülür. Burada erişkin tipi akciğer tüberkülozunun tanı ve tedavi ilkeleri gözden geçirilecektir (1,2).

## TANI

Hastaların klinik tabloları büyük değişiklik gösterir. Bu durum hastaya ait faktörler yanında, hastalığın yaygınlığı ile ilişkilidir.

### *Semptomlar:*

Öksürük, balgam çıkarma, hemoptizi, göğüs, sırt, yan ağrısı ve nefes darlığı öne çıkan solunumsal semptomlardır. Ateş, halsizlik, kilo kaybı ve terleme sistemik semptomlar olabilir. İlerlemiş olgularda larinks tüberkülozunun gelişmesine bağlı ses kısıklığı görülebilir. Açıkçası, semptomlar tanı koydurucu olmayıp, hastalıktan şüphelenmeye yarar. Özellikle 3 haftadan daha uzun süren öksürüklerde akciğer tüberkülozu düşünülmelidir (1, 3).

### *Fizik Muayene :*

Fizik muayenede bulgular belirgin değildir. Genel durum, zayıflık veya kaşeksi, solunum sayısı daha çok hastalığın yaygınlığı ve ilerlemesi ile ilgilidir. İlerlemiş olgularda ek sesler duyulabilir. Ral ve öksürük sonrası duyulan raller yanında, büyük kaviteli olgularda amforik sufl, konsolidasyon ile seyreden olgularda bazen bronşiyal solunum ya da plevral sıvı toplanması, atelettazi gibi durumlara ilişkin ek

bulgular saptanabilir. Çomak parmak alışılmış bir bulgu olmayıp çok ilerlemiş hastalarda görülebilir (1).

### *Bakteriyoloji :*

Erişkin akciğer tüberkülozu tanısında en geçerli tanı yöntemi balgam yaymasıdır. Hızlı ve ucuz bir yöntem olması en büyük avantajdır. İki kez saptanan pozitif yayma sonucu veya uygun klinik ve radyolojik bulguların varlığı ile beraber bir kez saptanan yayma pozitifliği akciğer tüberkülozunun tanısı için yeterlidir. Balgam yaymasının tanı için en iyi yol olması nedeniyle, balgam örneğinin iyi kalitede olması büyük önem kazanır. Klinik pratikte akciğer tüberkülozlu hastaların büyük bölümünde spontan çıkan balgam örnekleri yeterlidir. Hastaya balgam çıkarmanın tanısız önemi iyi anlatılmalıdır. Bununla birlikte balgam çıkarmayan küçük kısım hastada, saline nebulizasyonu ile indüklenmiş balgam, mide suyu alınması, ihmal edilmemesi gereken yöntemlerdir. Tanı için materyal elde etmenin bir diğer yolu bronkoskopidir. Ancak bronkoskopinin hastaya vereceği rahatsızlık yanında sağlık çalışanları için yüksek bulaşma riski oluşturması, fazla tercih edilmemesine neden olur (5).

Kültürde tüberküloz basilinin saptanması tanıda altın standarttır. Kültür, tanının sağlanması yanında ilaç duyarlılık testlerinin yapılmasına da olanak sağlar. Ancak sık kullanılan katı besi yerlerinde (Löwenstein- Jensen veya Middlebrook 7H10 ve 7H11) üreme 6 hafta zaman gerektirmektedir. Bu süre sıvı besi yerlerinin kullanıldığı yarı veya tam otomatik sistemler ile ( BACTEC 460, BACTEC-MGIT 960, BacT/Alert MB vb) 7-21 güne kadar kısalmakla beraber, negatif sonuç için 45 gün gereklidir. Tüberküloz bakteriyolojisinde son yıllarda moleküler yöntemlerde hızlı gelişmeler olmaktadır. Ancak bu yöntemler mycobacteria tip tayini (Nukleik asid amplifikasyon testleri), laboratuvar bulaşları veya epidemiyolojik çalışmalar için kullanılan yüksek laboratuvar standartlar gerektiren pahalı yöntemlerdir (5, 6).

### *Radyolojik Yöntemler:*

Erişkin akciğer tüberkülozlu olgularda konvansiyonel akciğer röntgeninde oldukça zengin bulgular görülür. Lezyonların

\* Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

lokalisasyonu üst lobların posterior ve apikal segmentleri, alt lobların ise süperior segmentleridir. Lezyonların niteliği fibronoduler, asiner, düzensiz gölgeler ve/veya kavite tarzındadır. Kavite ile beraber aynı akciğer yada karşı akciğer alanlarındaki asiner gölgelerin varlığı, 'bronkojen yayılım' olarak bilinir ve akciğer tüberkülozunun önemli bir radyolojik bulgusu olabilir. Buraya kadar anlatılan alışılmış görünümlerin dışındaki radyolojik görünümlerin de olabileceğini bilmek gerekir. Bu nedenle akciğer tüberkülozu tanısında bakteriyolojinin tersine radyoloji güvenilir bir yoldur. Çok zengin bulgular vermekle beraber, bu bulguların akciğer tüberkülozu dışında birçok başka hastalıkta da olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Akciğer tüberkülozlu olgularda bilgisayarlı akciğer tomografisi konvansiyonel radyolojiden daha zengin ve ayrıntılı bulgular gösterir. Aktif akciğer tüberkülozunun tanısı için, rutin kullanılan bir yöntem değildir. Sık olmayarak yardımcı bir tanı yöntemi olarak ele alınmalıdır. MRI' in akciğer tüberkülozu tanısında kullanımı yoktur (1, 7).

#### **Tüberkülin cilt testi:**

Tüberkülin cilt testi klinik tanıda kısıtlı bir öneme sahiptir. Pozitif sonuç kişinin tüberküloz basili ile infekte olduğunu düşündürür. Daha çok epidemiyolojik çalışmalarda önemlidir. Tüberkülin cilt testi saflaştırılmış protein türevi ile uygulanır. Bu nedenle BCG aşısı da sonucu etkiler. Aktif akciğer tüberkülozu olduğu halde, ileri yaş, aşırı kilo kaybı, yaygın hastalık durumlarında negatif sonuçlar görülebilir. Son yıllarda kullanılmaya başlanan serolojik testlerden Quantiferon-TB testi BCG'den etkilenmemektedir. Yine, T-SPOT.TB testi de, BCG'den etkilenmemesi nedeniyle ilgi çekmektedir. M.Tuberculosis'de RDI geni immüniteden sorumludur. Bu genin ürünü olan ESAT-6 (Early secreted antigen target 6) ve CFP 10 (Culture filtrate protein 10)' a karşı spesifik T hücre yanıtının ölçülmesi T-SPOT.TB testinin esasını oluşturur. Her iki testin de, BCG uygulanmış kişilerde, tüberkülin cilt testine göre spesifitesi yüksektir. T-SPOT.TB' nin cilt testine göre duyarlılığı yüksektir. Ancak, tüberkülin cilt testi ve yeni testler erişkinde akciğer tüberkülozu tanısında klinik pratikte çok önemli değildirler (4).

#### **Hematolojik bulgular:**

Hematolojik ve biokimyasal incelemelerin akciğer tüberkülozunun tanısına katkısı çok azdır. Anemi, yüksek sedimentasyon, hiponatremi, hiperkalsemi, sola kayma olmaksızın lökositoz, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler görülebilir (8).

Özet olarak aktif akciğer tüberkülozunda tanı bakteriyolojiye dayanır. Yayma ve kültür pozitifliği bulunamayan olgularda klinik ve radyolojik bulgular, tüberkülin cilt testi, temas öyküsü tanı için çoğunlukla yeterlidir. Erişkin tipi

akciğer tüberkülozunda histopatolojik tanı mümkündür fakat nadiren ihtiyaç duyulur.

#### **TEDAVİ**

Akciğer tüberkülozu ile ilgili bilinmesi gereken ilk kural 'kür sağlayamayacağınız akciğer tüberkülozunu teşhis etmemek daha iyidir' gerçeğidir. Diğer bulaşıcı hastalıkların çoğundan farklı olarak tüberkülozun kontrolünün esası basilleri yayan hastanın kür edilmesidir. Üstelik yetersiz ve yanlış tedavi girişimleri hastalığın kronikleşmesine neden olmakla kalmayıp, dirençli hastalık formlarının ortaya çıkmasına da neden olmaktadır. 1947'de Streptomisin (S) bulunmasından sonra yaşanan klinik deneyim bu durumun ilk örneğidir. Yayma pozitif akciğer tüberkülozu olgusu streptomisin ile tedaviye başlandıktan sonra önce yayma negatif hale gelir, klinik ve radyolojik düzelleme görülür. Hastanın yakınmaları azalır, kaviteleri küçülür. Ancak bu iyileşme S kullanılmaya devam edildiği halde yerini kötüleşen klinik tablo ve büyüyen kavitelere bırakır. Hasta yeniden yayma pozitif olmuştur. Üstelik hastanın çıkardığı basiller streptomisine dirençli basiller halini almışlardır. Bu tarihi ders "düşüş-yükseliş" olayı olarak açıklanmaktadır. Bir tüberküloz basil topluluğunda ilaç kullanımından bağımsız olarak her ilaca karşı dirençli mutant basiller bulunmaktadır. Bu mutasyonlar kuşaktan kuşağa aktarılır. Tablo 1'de ortalama mutant sıklıkları verilmiştir. Akciğer tüberkülozunda monoterapi uygulaması, rezistan mutant basillerin varlığı nedeniyle düşüş yükseliş olayının gelişmesine ve tedavi başarısızlığı yanında direnç oluşmasına neden olacaktır. Şekil 1'de düşüş ve yükseliş olayı özetlenmiştir. Bu bilgiler bize tüberküloz tedavisinde önemli ilkelerden birisinin, tüberküloz tedavinin kombi-ne olması zorunluluğunu göstermektedir (3, 9,10).

*Tablo 1. Tüberküloz ilaçları için rezistan mutant basil sıklıkları (1,3)*

İlaç	Rezistan Mutant Basil
İzoniazid	10 <sup>-6</sup>
Rifampisin	10 <sup>-8</sup>
Etambutol	10 <sup>-6</sup>
Streptomisin	10 <sup>-5</sup>

Mitchison özel basil toplulukları hipotezi ile tüberküloz tedavisindeki bir başka önemli ilkeyi açıklamıştır. Şekil 2' de görüldüğü gibi tüberküloz basil topluluğu değişik kompartmanlarda düşünülebilir. Bu hipoteze göre basillerin buldukları ortamlar, çoğalma özellikleri ve ilaçlardan etkilene düzeyleri farklılık göstermektedir. Tüberküloz ilaçlarının özellikleri tablo 2'de topluca gösterilmiştir (1,10).

Sonuç olarak ideal bir tüberküloz tedavi rejimi için, İzoniazid (H), Rifampisin (H) ve Pirazinamid (Z) vazgeçilmez

Tablo 2. Tüberküloz ilaçlarının özellikleri (9)

Direnç gelişimini önleyici etki:	Kombine edildikleri ilaçlara karşı direnç gelişiminin önlenmesi <b>H → R → E → S → Z → T</b>
Erken bakterisidal aktivite:	Basil sayısının hızla azaltılması <b>H → E → R → S → Z → T</b>
Sterilizan aktivite:	B ve C grubu basillerin yok edilmesi <b>R → Z → H → S → T → E</b>

Tablo 3: Tüberküloz ilaçlarının yan etkileri ve yaklaşım (2)

Yan etki	İlaç	Yaklaşım
İştahsızlık, bulantı, karın ağrısı	Pirazinamid, Rifampisin	İlaçları gece ver
Eklem ağrıları	Pirazinamid	Aspirin
Ayaklarda yanma	İzoniazid	VitB6 (100 mg/gün)
Kırmızı renkli idrar	Rifampisin	Hastayı bilgilendir
Ciltte döküntü	Streptomisin	İlacı kes, E ver
İşitme kaybı	Streptomisin	İlacı kes, E ver
Vertigo- nistagmus	Streptomisin	İlacı kes, E ver
Sarılık, kusma	H,R,Z	Tüm ilaçları kes
Konfüzyon (sarılık ile birlikteyse ilaca bağlı akut karaciğer yetmezliği)	Antitüberküloz ilaçların birçoğu	İlaçları kes, KC fonksiyon testleri ve protrombin zamanı bak
Görme bozukluğu	Etambutol	İlacı kes
Şok, purpura, ABY	Rifampisin	İlacı kes

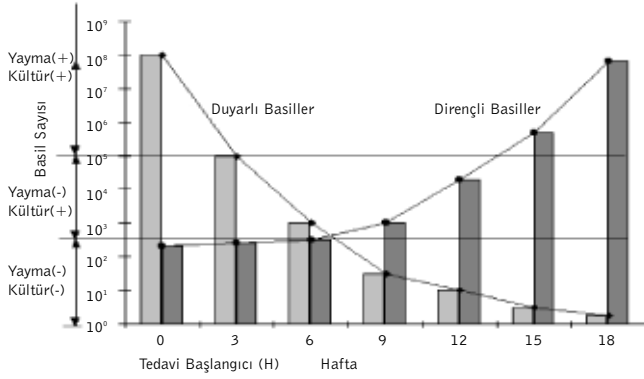
ilaçlardır. Tüberküloz tedavisinin amacı balgam kültürlerini en kısa sürede negatifleştirmek, ilaç direnci gelişimini önlemek, nüks olmaksızın tam kür sağlamak ve toplumda enfeksiyonun yayılmasını önlemektir. Bunun için tedavi, başlangıç fazı ve idame fazı olmak üzere iki fazda ele alınır. Başlangıç fazında (erken bakterisidal aktivite) amaç basilleri hızla öldürmek, bulaştırıcılığı ve ilaç direnci gelişimini önlemektir. Bu fazda yetersiz kalındığında tedavi başarısızlığı ve ilaç direnci gelişimi ortaya çıkar. H direncinin % 4 den fazla olduğu toplumlarda başlangıç fazının dört ilaçtan oluşması gereği vardır. Bu nedenle başlangıç fazında Etambutol (E) veya S 4. ilaç olarak bulunmalıdır. İdame fazda (sterilizan aktivite) amaç yarı dormant basilleri yok ederek sterilizasyonu sağlamaktır. Bu fazda yetersiz kalındığında nüks söz konusudur. Bu ilkeler ışığında tüberküloz tedavisinde kombine preparat (HRZ) uygulamaları gündeme gelmiştir. Böylece uygun kombinasyon sağlanarak monoterapinin önüne geçilmiştir (1, 2, 11). Ancak monoterapi olmadığı halde tedavilerini kesintiye uğratanlarda ve nüks olgularda da ilaç direnci geliştiği görülmüştür. Bu durumun teorik temelleri Mithcison tarafından açıklanmıştır. Teorik temelleri ne olursa olsun, tüberküloz tedavisindeki temel ilkenin 40 yıldır varolan tüberkülozda

ilaç almanın tamamen denetim altında olması gerçeği olduğu açıktır (12).

Erişkin tipi akciğer tüberkülozunun tedavisinde ülkemizde Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği şema uygulanmaktadır. Erişkin tipi akciğer tüberkülozlu yeni olgularda (Önceden tedavi öyküsü olmayan hastalar) tedavinin inisiyal fazı 2 ay süreyle HRZE kombinasyonundan oluşur. İdame fazda 4 ay HR ile devam edilir. Hastaların takibinde de tanıda olduğu gibi bakteriyoloji esastır. İnisiyal faz sonunda yayması negatifleşmeyen hastalarda inisiyal faz 1 ay uzatılır. 3. ayda negatifleşme sağlanırsa idame faza geçilir. 3 ay negatifleşmenin sağlanmadığı hastalarda ilaç duyarlılık testlerinin yapılması gereklidir (2, 11).

Daha önce tedavi öyküsü olan (rölaps, tedavi yetmezliği, tedaviye ara verip dönen olgular) hastalarda HREZS oluşan beş ilaç ile tedaviye başlanılır. İkinci ay sonunda streptomisin kesilerek, kalan dört ilaç ile bir ay daha devam edilir ve üçüncü ayın sonunda Z de kesilerek kalan üç ilaç ile beş ay süre ile toplam tedavi süresi 8 ay olacak şekilde tedavi tamamlanır.

Şekil 1 . Düşüş-yükseliş olayı (3)



### Tedavi Takibi:

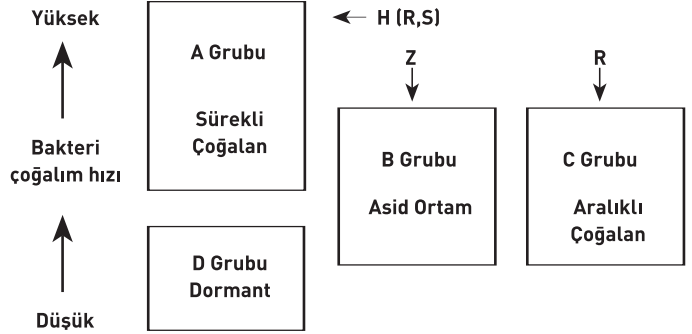
Bu hastalarda da tüm tedavi boyunca ilaçların gözetim altında içirilmesi çok önemlidir. Tedaviye cevap, tanı anında yapıldığı gibi 3.ncü ayın sonunda ve 8.nci ayın sonunda yapılmalıdır. Üçüncü ayın sonunda balgam yayması pozitif olan hastalarda dört ilaçlı tedavi bir ay daha uzatılmalıdır.

### İlaç Yan etkileri:

Kısa süreli kemoterapide kullanılan ilaçlar yan etkiler açısından oldukça güvenlidir. H, hepatit, periferik nöropati, cilt döküntüleri, nörolojik bozukluklar, R bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, baş ağrısı, cilt döküntüleri, hepatit, flu-like sendromu, böbrek yetmezliği, trombositopeni, hemolitik anemi, Z hepatit, cilt döküntüleri, ürik asit yükselmesi, artralji, gut, E optik nörit, S işitme kaybı, vertiginistagmus, nefrotoksisite, baş dönmesi ve ağız çevresinde uyuşukluk şeklinde yan etkilere neden olabilir. İlaç yan etkileri ve yaklaşımlar tablo 3' de özetlenmiştir (2, 11, 13).

Ancak unutmamak gerekir ki tüberküloz tedavisinde ilaçlar kombinasyon şeklinde kullanılır. Çoğu zaman optik nörit, işitme kaybı, ürik asit yükselmesi gibi spesifik yan etkiler dışında sorumlu ilacın saptanması mümkün değildir. Özellikle klinik pratikte en önemli sorun olan hepatotoksisiteden H, R ve Z sorumlu olabilir. Üstelik birlikte kullanıldıklarında bu sorun büyür. Toksik hepatitin kontrolünde önemli olan ilk nokta, tüberküloz tedavisinde karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme ile toksik hepatiti ayırd etmektir. Olguların %15-20 sinde hiçbir klinik bulgu olmaksızın karaciğer enzimlerinde yükselmeler olabilir. Oysa toksik hepatit %1-2 dolayında ortaya çıkar. Eğer ilaçlar verilmeye devam ederse ciddi klinik bulgular yanında, geri dönülmez karaciğer hasarı oluşabilir. Genel olarak kabul gördüğü şekli ile hepatotoksisite, semptomatik bir hastada (iştahsızlık, bulantı, kusma, karaciğer bölgesinde ağrı ve sarılık) herhangi bir düzeyde karaciğer enzim yükseliği veya karaciğer enzimlerinin normalin 5 katını aşması veya bilirübinin 1.5 mg/dl üzerine çıkması olarak tanımlanır.

Şekil 2. Özel basıl toplulukları hipotezi (9)



Hastaların toksik hepatit açısından takibindeki temel yaklaşım, sağlık personeli tarafından vizitlerde toksik hepatit semptomları açısından dikkatle sorgulanmalarıdır. Rutin bir laboratuvar monitorizasyonuna gerek yoktur. Toksik hepatit gelişen olgularda, klinik tablo ve karaciğer enzimleri normal olana kadar tedavi kesilmelidir. Tedaviye yeniden başlarken tekrar aynı rejim uygulanabilir. Diğer bir yaklaşım ise ilaçların dozlarının giderek arttırılması ile 10-15 gün içinde rejimin oluşturulmasıdır. Ancak temel nokta H ve R den vazgeçilmeksizin tedavinin devamının sağlanmasıdır (2, 11, 14, 15).

Sonuç olarak tüberküloz tanı ve tedavisinde temel ilkeler; bakteriyolojik tanı ve takip zorunluluğu, önerilen kısa süreli tedavi şemasının uygulanması ve ilaç alımının mutlaka gözetim altına alınması olarak özetlenebilir.

### KAYNAKLAR

1. Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams&Wilkins, 2000: 129-144.
2. World Health Organization (WHO). Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. 3<sup>rd</sup> edition. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313)
3. World Health Organization (WHO). Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring (second edition). Geneva: WHO, 2004.
4. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 736-742.
5. Brodie D, Schluger NW. The diagnosis of tuberculosis. Clin Chest Med 2005; 26: 247-271.
6. Brett-Major DM, Walsh TE. Laboratory diagnosis of tuberculosis in primary care. Dis Mon 2006; 52: 450-458.
7. Fraser RS, Muller NL, Colman N, et al. (1999) Fraser and Pare's diagnosis of disease of the chest 4th ed, 799-873 WB Saunders. Philadelphia, PA:

8. Tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial infections. (Edited by ) Schlossberg - Forth edition. Philadelphia, W.B.SAUNDERS COMPANY, 1999 : 285-302.
9. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985; 66: 219-225.
10. Mitchison MD. Controversial issues in tuberculosis: Drug resistance in tuberculosis. *Eur Respir J* 2005; 25: 376-379.
11. American Thoracic Society&Centers for Disease Control and Prevention&Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-662.
12. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (1): 10-15
13. Sahbazian B, Weis SE. Treatment of active tuberculosis: Challenges and prospects. *Clin Chest Med* 2005; 26: 273-282
14. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Crit Care Med* 2006; 174: 935-952.
15. Tahaoğlu K, Ataç G, Sevim T et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5. 65-9.