

ÖZEL DURUMLARDA TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Nilüfer AYKAÇ KAPAKLI*

Tüberküloz tedavisinde gebelik ve emzirme, ek hastalıkların varlığı, sık karşılaşılan özel durumlardır. Bu özel durumlarda tüberküloz ilaçlarının seçimi, dozları, ek hastalıklar nedeniyle kullanılan diğer ilaçlar ile etkileşimler göz önüne alınması gereken en önemli noktalar. Diğer yandan hastalığın tanı ve takibinde de farklılıklar söz konusu olabilir. Gebe tüberküloz hastalarında radyolojik incelemelerin son derece sınırlı olması bunun için iyi bir örnektir.

Gebelik

Tüberküloz insidansının orta ve yüksek olduğu toplumlarda, hastalıktan büyük oranda genç nüfus etkilenmektedir. Bu nedenle ülkemizde de gebelerde tüberkülozun nadir olmayan bir özel durum olduğu düşünülebilir. Günümüzde tüberküloz tanı ve güvenli tedavi olanakları sayesinde, tüberküloz gebeliğin sonlandırılmasını gerektiren bir hastalık olmaktan çıkmıştır (1,2).

Tüberkülozun gebelerdeki klinik prezentasyonu önemli farklılıklar göstermez. Ancak gebelerde tüberkülozun neden olabileceği halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık gibi belirtilerin gebeliğe bağlanması ve radyolojik tetkik yapılamaması tüberkülozun tanısında gecikmelere neden olabilir. Bu durum hastalığın ileri dönemlerde tanınmasına ve daha ağır klinik tabloların oluşmasına yol açabilir. Diğer yandan tüberküloz, düşük doğum ağırlıklı bebek olasılığını arttırır. Oldukça nadir bir durum olmakla birlikte umbilikal kord yoluyla fetüsün enfekte olabileceği de bilinmektedir. Bununla ilişkili olarak 300 den az sayıda olgu bildirimi vardır (1).

Semptomatik gebelerde tüberküloz şüphesi akıldan çıkarılmamalıdır. Fetüsa zararları nedeniyle radyolojik tetkik yapmaktan kaçınmak gerekir Tanı için iki kez balgam yayma pozitifliği veya kültür pozitifliği yeterlidir. Bu durumda radyolojik tetkik yapmaya gerek yoktur. Ancak bakteriyolojik olarak tanı konulamayan gebelerde, klinik olarak akciğer tüberkülozu şüphesi yüksek ise, radyoloji kliniği ile görüşülüp, gerekli önlemler alınarak akciğer grafisi çekilebilir.

Gebelerde akciğer dışı tüberküloz tanısında da bazı güçlükler vardır. Akciğer dışı tüberkülozda genellikle tanı için

gerekli olan torasentez, biyopsi ve cerrahi girişimin erken doğum tehdidi oluşturması en önemli noktadır. Her ne kadar bu girişimler için mutlak bir kontrendikasyon olmasa da dikkatli olmak gerekir (2,3).

Tüberküloz tanısı alan gebelerde tüberküloz tedavisine en kısa zamanda başlanmalıdır. Birinci sıra tüberküloz ilaçlarından streptomisin dışında fötüse zararlı olduğu bilinen ve kullanımı kontrendike olan ilaç yoktur. İzoniasid yüksek lipid çözünürlüğü ve düşük molekül ağırlığı nedeniyle plasentayı geçip fetusta anne kanındaki düzeye ulaşabilmektedir. İnsanlarda kullanılan normal dozun 60 katına kadar yapılan hayvan çalışmalarında malformasyonda artışa rastlanmamıştır. Bununla birlikte olabilecek demiyelinizan etki piridoksin ile önlenmektedir (1,2,4,5,6,7). Rifampisin normal dozun 2.5-10 katı verilerek yapılan hayvan deneylerinde konjenital malformasyonlara rastlanmamıştır. Pirazinamid gastrointestinal yoldan kolayca emilir. Teratojenik etkisine ilişkin anlamlı hayvan çalışmasına veya tedavi edilen hastalarda malformasyona ilişkin rapora rastlanmamıştır. Sonuç olarak; gebelerde tüberküloz tedavisinde izoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (P) ve etambutol (E) güvenle kullanılabilir (5,6).

P-aminosalisilik asid (PAS) gebelikte kullanılabilir. Kanamisin, amikasin ve kapreomisin, etionamid ve protionamid teratojeniklerdir (1,2). Erken doğumlara neden olabilirler. Fluorokinolonların laboratuvar hayvanlarında (fluorokinolon ilişkili artropati) teratojenik olduğu gösterilmiştir. Gebelerde kullanımından kaçınılmalıdır (8,9,10,11).

Emzirme ve Bebek

Tüberküloz ilaçlarının süte geçme oranları değişkendir. Rifampisinde bebeğe geçen ilaç dozu anne dozunun %0.05'i kadardır. Streptomisin süte 0.5-1.0 oranında geçer. Etambutolün süt-serum oranı 1dir. Pirazinamidin süte geçmesi çok düşük düzeydedir. Bununla birlikte pratik olarak, tüberküloz tedavisi altındaki emziren annelerin bebeklerinde zararlı bir etki oluşmayacağı kabul edilir. Aynı zamanda vurgulamak gerekir ki, çocuğa süt yolu ile geçen düşük dozlardaki tüberküloz ilaçlarının bebeği tüberkülozdan koruyucu etkisi yoktur (1,2,7).

* SB. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Bebeği tüberkülozdan korumanın en iyi yolu, yayma pozitif anne ile bebeğin temasının kesilmesidir. Ne yazık ki bebeğin anneden ayrılması pratik olarak mümkün olmayabilir. Bu nedenle, bebeğin izoniazid ile 5mg /kg/gün olmak üzere koruyucu tedavi alınması gereklidir. 3 ay sonra bebeğe tüberkülin cilt testi (TCT) yapılmalıdır. TCT 6mm altında ise ve daha önce BCG yapılmamışsa tedavi kesilmeli ve BCG aşısı yapılmalıdır. Endurasyon çapı 6mm ve üzerinde ise izoniazid tedavisi 3-6 ay daha devam edilmelidir.

Kontraseptif Kullanan Kadınlar:

Oral kontrastifler ile rifampisin arasında etkileşim söz konusudur. Rifampin karaciğer mikrozomal enzimleri indüklediğinden oral kontrastiflerin yıkımını artırarak etki gösterir. Sonuç olarak oral kontrastiflerin etkinliği azalır. Bu nedenle tüberküloz tedavisi alan kadınlarda diğer doğum kontrol yöntemleri önerilmektedir. Oral kontraseptif kullanılması tercih ediliyorsa da östrojen dozu 50 mikrogramın üzerinde olan preparatlar kullanılmalıdır (1,3,4).

Karaciğer Hastalığı:

Tüberküloz tedavisinde kullanılan H, R ve Z in karaciğer üzerindeki toksik etkileri çok iyi bilinmektedir. Üstelik bu ilaçların birlikte kullanımı bu toksisiteyi önemli ölçüde arttırmaktadırlar. Bu duruma karaciğer hastalığı olmayan tüberküloz hastalarında bile dikkat edilmesi gereklidir. Karaciğer hastalığı olmayan tüberküloz hastalarının tedavisinde % 1-3 oranında görülen toksik hepatitlerde tedavinin sürdürülmesi, irreversibl karaciğer hasarı ve ölüme kadar varabilir. Bilinen kronik karaciğer hastalığı olan olgularda ise tüberküloz tedavisi sorunları da beraberinde getirir. Öncelikle bu hastalarda ilaca bağlı hepatit olasılığı artabilir. Sınırlı hepatik rezervi olan hastalarda hepatik hasar yaşamı tehdit edici boyutlara varabilir (4). Bu hastalarda önerilen tedavi rejimleri aşağıda özetlenmiştir.

2 ay HRES ve 6ay HE ile toplam 8 ay tedavi,
2 ay HRE ve 6 ay HE ile 8 ay tedavi
2ay HSE ve 10 ay HE toplam 12 ay tedavi.

Hastaların tedavi süresince hepatit semptomları açısından klinik monitorizasyonu çok önemlidir. Her vizitte hastalar semptomlar açısından sorgulanmalıdır. Karaciğer hastalığı olmayan tüberküloz hastalarının aksine, bu hastalarının karaciğer enzimlerinin laboratuvar monitorizasyonu zorunludur.

Akut hepatit ve tüberküloz birlikteliği sık olmayan bir durumdur. Çok yüksek karaciğer enzim düzeyleri ile seyreden akut hepatitli olgularda tüberküloz tedavisi için hepatitin düzelmesi beklenir. Bununla birlikte tüberkülozun ağır formlarının söz konusu olduğu akut hepatitli hastalarda, streptomisin, etambutol ve flourokinolonları içeren rejimler ile tedavi olanakları düşünülebilir (10).

Kronik karaciğer hastalığı olmadan hepatit taşıyıcılığı, önceki akut hepatit öyküsü ve aşırı alkol tüketimi olan hastalara da standart kısa süreli kemoterapi uygulanmalıdır. Bu hastalarda antitüberküloz ilaçlara bağlı hepatotoksik reaksiyonlar daha sık görülebilir. Aşırı alkol tüketimi, ailede karaciğer hastalığı öyküsü, hepatit B ve C için risk faktörü olan hastalarda tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı ve inisial fazda iki haftada bir testler kontrol edilmelidir (9,12,13).

Böbrek Yetmezliği:

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda tüberküloz genel popülasyona göre 10-12 kat daha fazla rastlanır. İsoniazid, rifampisin ve pirazinamid biliyer atılım veya toksik olmayan metabolitleri ile metabolize olduklarından böbrek yetmezlikli hastalarda normal dozda verilebilir (1). Ağır böbrek yetmezliğinde izoniazid verilen hastalarda periferik nöropatiyi önlemek için piridoksinde beraberinde verilmelidir (4,5,7).

Etionamid ve protionamid böbrek dışı yollarla atıldığından renal yetmezlikli hastalarda normal dozda verilebilir. Streptomisin ve etambutol renal yolla atılan ilaçlardır ve böbrek yetmezliği varlığında her iki ilacın dozu da azaltılmalıdır. Thioacetazon kısmen böbreklerden atılmasına rağmen tedavi edici dozla toksik doz arasındaki sınırın çok dar olması nedeniyle bu hastalarda tercih edilmemelidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda 24 saatlik kreatinin klirensi ölçümü yapılmalıdır. Kreatinin klirensi 50ml/dakika-nın üzerinde bulunan olgularda, ilaç dozu ve aralıklarında değişiklik yapmaya gerek yoktur. Klirensin 50 ml/kg dan düşük olduğu durumlarda tablo 1 de gösterildiği gibi klirens düzeyine göre ilaç dozları ayarlanabilir (14). Bununla birlikte ilaç dozlarının azaltılmasının ilaç pik serum konsantrasyonlarında azalmaya yol açması nedeniyle, bu hastalarda doz azaltmak yerine, doz aralıklarını arttırmanın daha iyi bir yol olabileceği söylenmektedir (15). Önceden de belirtildiği gibi H, R ve Z biliyer atılımı olan ilaçlar olduğundan renal yetmezlikli hastalarda doz ayarlaması yapılmaksızın HRZ /2ay) HR /4ay) olmak üzere 6 aylık kısa süreli kemoterapi güvenle uygulanabilir (4).

Diabetes Mellitus:

Diabetli hastalarda tüberküloz sıklığı normal popülasyona göre 2-4 kat daha fazladır. Diabetli hastalarda tüberküloz klinik ve radyolojik özellikle itibariyle farklılıklar göstermekle birlikte, tedavi yaklaşımı, kullanılan ilaç rejimleri ve süresi değişiklik göstermez. Ancak rifampisin sülfanilüre grubu oral antidiyabetiklerin etkinliğini azalttığı bilinmektedir.(9) Tüberküloz tedavisi süresince diyabeti kontrolü büyük önem taşır.

Tablo I: Böbrek fonksiyonları azalmış ya da hemodializ altındaki erişkin hastalarda önerilen ilaç dozları (14)

İlaç	Kreatin Klirensi <30ml/min önerilen doz ve sıklığı/ Hemodializ altındaki hastalar
İsoniazid	300mg /gün veya haftada üçgün 900mg
Rifampisin	600mg /gün veya Haftada üç gün 600mg
Pirazinamid	Haftada üç gün 25-35mg/kg
Etambutol	Haftada üç gün 15-25mg/kg
Levofloksasin	Haftada üç gün 750-1000mg
Sikloserin	250 mg /gün yada Haftada üç gün 500mg
Etionamid	250-500mg/ gün
p- Amimosalisilik asit	4g/ günde iki doz halinde
Streptomisin	12-15mg
Kapreomisin	12-15mg/gün haftada iki veya üç gün
Kanamisin	12-15mg/gün haftada iki veya üç gün
Amikasin	12-15mg/gün haftada iki veya üç gün

Bilinci Kapalı Hastalar:

Bilinci kapalı hastalarda da standart kemoterapi rejimi verilmelidir. İsoniazid ve rifampisin şurup formunda, pirazinamid tablet formunun parçalanmasıyla şurup gibi nasogastrik veya enterel beslenme tüpleri ile verilebilir. Buna alternatif olarak, rifampisin ve isoniazid günde tek doz intravenöz infüzyonu uygulanabilir. İsoniazid ayrıca intramüsküler yolla da verilebilir (9).

KAYNAKLAR:

- Ormerod P, Tuberculosis in pregnancy and puerperium Thorax 2001; 56:494-499
- Rom W., Garay S. Tuberculosis . Lippincot Williams & Wilkins, 2004. 345-79.
- Jana N., Vasishta K, Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis.N Engl J Med. 1999 Aug 26;341(9):645-9
- World Health Organization (WHO). Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. 3th edition. Geneva , 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313)
- World Health Organization (WHO). Toman's Tuberculosis case detection, treatment, and monitoring questions and answers, 2rd , Geneva, World Health Organization, 2004
- Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébuçq A. Management of tuberculosis. A guide for low income countries 5 th edition. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris: 2000
- Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams&Wilkins, 2000.
- Klaus-Dieter K. L. Lessnau, Multidrug-Resistant Tuberculosis in Pregnancy Chest. 2003;123:953-956.
- Joint Tuberculosis Committee of British Thoracic Society Chemotherapy and management of tuberculosis in United Kingdom: Recommendations 1998. Toraks 1998;53:536-548
- Treatment of Tuberculosis: American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. January 7, 2005 / 53(51 & 52);1203
- Luna CJ, A Tuberculosis guide for specialist physicians. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris: 2004.
- Thompson NP et all Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management European . Respiratory . Journal , Aug 1995; 8: 1384-1388
- An Official ATS Statement : Hepatotoxicity of antituberculosis therapy Am J Respir Crit Care Med.Vol 174.pp 935-952,2006
- Treatment of Tuberculosis: American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America Recommendations and reports MMWR Vol.52 No:RR-11, 2003
- Malne RSct of hemo, Fish DN, Spiegel DM et al. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide and etambutol. Am J Respir Crit Care Med. 1999 May;159(5 Pt 1):1580-4.