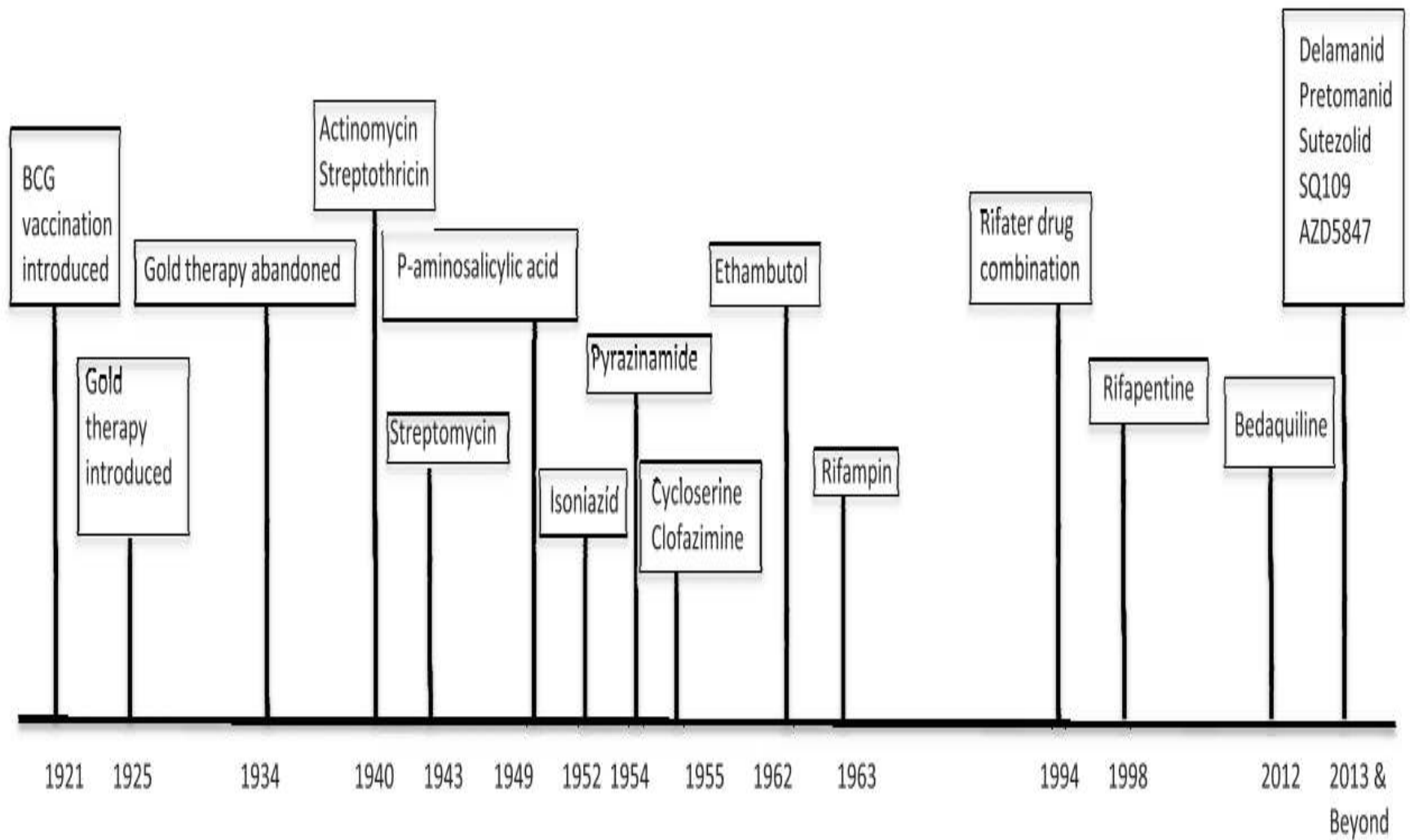


# Tüberküloz Tedavisi

*Dr. Hüseyin Aytaç Erdem*





# Tüberküloz Tedavisinin Amacı

- Kür sağlamak
- Ölümü ve sekelleri önlemek
- Nüksü önlemek
- Hastalığın bulaşmasını önlemek
- Direnç gelişmesini önlemek



# Tüberküloz Tedavisinin İlkeleri

1. Standart tedavi rejimleri seçilmelidir  
(Kombinasyon tedavisi)
2. İlaçlar yeterli süre kullanılmalıdır  
(En az 6 ay)
3. İlaçlar doğrudan gözetimli tedavi (DGT)  
ile düzenli kullanılmalıdır

# Spontan Mutasyonlar

- Bir tüberküloz basil topluluğunda ilaç kullanımından bağımsız olarak her ilaca karşı dirençli mutant basiller bulunmaktadır
- Mutasyonlar kuşaktan kuşağa aktarılmaktadır
  - İsoniazid  $10^{-6}$
  - Rifampisin  $10^{-8}$
  - Etambutol  $10^{-6}$
  - Streptomisin  $10^{-5}$
  - H+R  $10^{-14}$



# Tüberküloz Tedavisinin İlkeleri

1. Standart tedavi rejimleri seçilmelidir  
(Kombinasyon tedavisi)
2. İlaçlar yeterli süre kullanılmalıdır  
(En az 6 ay)
3. İlaçlar doğrudan gözetimli tedavi (DGT)  
ile düzenli kullanılmalıdır

# TEDAVİ DÖNEMLERİ

<p>Başlangıç dönemi</p>	<p>Hızlı çoğalan basillerin temizlendiği dönemdir. Bu dönemde dört ilaç kullanılır. Bakterisidal aktivite ve direnç gelişimini önleyici aktivite söz konusudur. Genellikle ilaca duyarlı olgularda 2 ay sürer. Bazı özel durumlarda süre uzatılır.</p> <p>Bu dönemde tedavi bırakılırsa, tedavi başarısızlığı olabilir ve ilaç direnci gelişme olasılığı yüksektir.</p>
<p>İdame dönemi</p>	<p>Bu dönemde sterilizasyon gerçekleştirilir. Yani, zaman zaman aktivasyon gösteren, aralıklı çoğalan basiller temizlenir. Yeni olgularda genellikle 4 ay sürer. Özel durumlarda 7-10 ay olabilir.</p> <p>Bu dönemde tedavi terk edilirse, yeniden basil ortaya çıktığında genellikle basil ilaçlara duyarlıdır.</p>

# Major TB ilaçlarının dozları

	mg/kg	Maksimum doz, mg
H (İzoniiazid)	5 (4-6)	300
R (Rifampisin)	10 (8-15)	600
Z (Pirazinamid)	25 (20-30)	2.000
E (Etambutol)	20 (15-20)	1.500
RBT (Rifabutin)	5	300
SM (Streptomisin)	15 (12-18)	1.000



1. **Tüberkülozun Yeri**

Akciğer

Akciğer dışı

2. **Yayma Sonucu**

Yayma (+)

Yayma (-)

3. **Daha önce tedavi öyküsü**

Yok

Var

- Menenjit
- Miliyer
- Perikardit
- Bilateral plörezi
- Spinal
- GIS
- GÜS

4. **Hastalığın Şiddeti**

Ağır

Hafif

- Lenf nodu
- Tek taraflı plörezi
- Kemik
- Periferik eklem
- Sürrenal

# Tedavi Öyküsüne Göre Olgu Tanımları

## **Yeni olgu**

Daha önce TB tedavisi görmemiş

Bir aydan daha kısa süre tedavi almış hasta

## **Önceden tedavi görmüş olgu**

En az bir ay tedavi alan hasta

## **Nüks olgu**

Daha önce tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden TB tanısı

konulursa ( Balgam pozitifliği veya radyolojik olarak)

# Tedavi Öyküsüne Göre Olgu Tanımları

## **Takip dışı kalıp dönen olgu**

Tedaviye 2 ay ya da daha uzun süre ara verdikten sonra yayma pozitif

## **Tedavi başarısızlığından gelen olgu**

Yeni tanı konulmuş ve tedavinin başlangıcından 5 ay ya da daha sonra alınan balgam örneklerinde yayma ya da kültür pozitifliği

# Tedavi Rejimleri

Olgu tanımı	BAŞLANGIÇ DÖNEMİ	İDAME DÖNEMİ
Yeni olgu	2 ay HRZE <sup>2</sup>	4 ay HR <sup>3</sup>
Takip dışı kalıp dönen olgu, Nüks olgu	<ul style="list-style-type: none"><li>• R duyarlı ise yeni olguda uygulanan tedavi başlanır.</li><li>• R dirençli ise dirençli TB tedavisi yapan merkeze sevk edilir.</li><li>• R direnci için moleküler test yapılamazsa, HRZES başlanır ve İDT sonucuna göre tedavi rejimi yeniden belirlenir.</li><li>• İDT sonucu elde edilemezse, tedavi 2HRZES (TDKD olgular)/1HRZE (Nüks olgular)/5HRE şeklinde tamamlanır.</li></ul>	
Tedavi başarısızlığından gelen olgu, RD, ÇİD, YİD	Dirençli TB tedavisi yapan bir merkezde tedavi edilir <sup>4</sup> (Hastanın bulgularına göre uzun ya da kısa süreli tedavi rejimleri kullanılabilir).	

# İdame Tedavi

## YENİ OLGUDA İDAME TEDAVİYE GEÇİŞ





2. ay sonunda yayma (-)	İdame tedaviye geçilir
2. ay sonunda yayma (+)	Başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay daha uzatılır
2. ay (+), 3. ayın sonunda yayma (-) ise	İdame tedavisine geçilir
3. ay sonunda ya da sonrasında yayma (+)	Tedavi değiştirilmeden, hasta dirençli tedavi yapan bir merkeze gönderilir

## NÜKS VE TEDAVİYİ TERKTEN DÖNEN OLGULARDA İDAME TEDAVİYE GEÇİŞ



3. ay sonunda yayma (-)	İdame tedaviye geçilir
3. ay sonunda ya da sonrasında yayma (+)	Tedavi değiştirilmeden, hasta dirençli tedavi yapan bir merkeze gönderilir

Aldığı tedavi süresi	Ara verme süresi	Önerilen Tedavi (Sağlık personeli tarafından DGT uygulaması yürütülür)
Süre önemsiz	<2 hafta	Tedaviye devam edilir, ara verme süresi tedaviye eklenir.
≤2 ay	2–8 hafta	Tedaviye yeniden başlanır.
>2 ay	2–8 hafta	<p>Yayma (3 kez) negatif ise tedaviye devam edilir.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kültürü de negatif ise, ara verme süresi tedaviye eklenir.</li><li>• Kültürü pozitif bulunursa hızlı İDT yapılır ya da fenotipik İDT hızla yapılır ve uygun tedaviye yeniden başlanır.</li></ul> <p>Yayma pozitif ise hızlı İDT yapılır ve sonucuna uygun şekilde tedaviye yeniden başlanır. Hızlı İDT yapılamayan hastalarda HRZES tedavisi ile fenotipik İDT sonucu beklenir.</p>
Süre önemsiz	>8 hafta	Takip dışı kalıp dönen olgudur. Hızlı moleküler İDT yapılarak tedavi kararı verilir. (İlk dosya kapatılıp, takip dışı kalıp dönen olgu tanımı ile dosya açılır).

## BAŞLANGIC DÖNEMİ TEDAVİ İLAÇLARI\*

<p><b>H</b></p> <p>İzoniyazid 300mg tablet</p> 	<p><b>R</b></p> <p>Rifampisin 300 mg kapsül (Toplam 600 mg)</p> 
<p><b>E</b></p> <p>Etambutol 500 mg tablet (Toplam 1500 mg)</p> 	<p><b>Z</b></p> <p>Pirazinamid 500 mg tablet (Toplam 2000 mg)</p> 

## İDAME DÖNEMİ TEDAVİ İLAÇLARI\*

<p><b>H</b></p> <p>İzoniyazid 300mg tablet</p> 	<p><b>R</b></p> <p>Rifampisin 300 mg kapsül (Toplam 600 mg)</p> 
--	---

# Hastanede Yatırılması Önerilen Hastalar

- Genel durumu bozuk, ilerlemiş hastalığı olanlar
- Tüberküloz Menenjit
- Ciddi hemoptizisi olanlar
- Diyabeti kontrol altına alınamayan olgular
- Kronik böbrek ya da kronik karaciğer hastalığı olanlar
- İlaç alerjisi, ilaca bağlı hepatit ve diğer hastane tedavisi gereken ilaç yan etkileri olan olgular
- Yatış gerektiren ek hastalığı olanlar
- Tanının kesinleştirilmesi gereken şüpheli olgular
- Evsizler, bakıma muhtaç durumda olanlar



# **Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanelerine Yatırılması Önerilen Hastalar**

- Kronik TB
- ÇİD/YİD-TB
- Tedavi başarısızlığı olan TB
- Tedavi ile iyileşmediği düşünülen hastalar

# Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT)

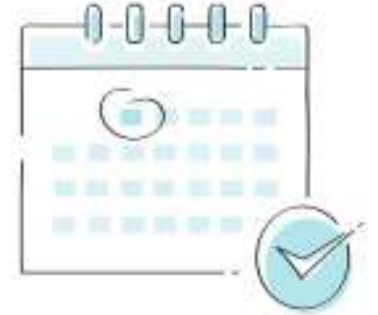
- Tüberküloz hastasının tüm tedavi süresince ilaçlarının her dozunu denetlenen bir görevli ya da sorumlu kişinin gözetiminde içmesi ve bu durumun kaydedilmesi esasına dayanan bir tedavi şeklidir.





# Tedavide Kontrol Muayeneleri

- Tüberküloz hastaları tedavileri süresince her ay kontrol edilir.



# Tüberkülozda Kortikosteroid Endikasyonları

- Tüberküloz perikardit
- Tüberküloz menenjit
- TB ilaçlarına aşırı duyarlılık
- Çocukluk çağı tüberkülozu
- Massif plevral effüzyon

# İzoniazid

- Mikolik asit sentezine etki
- Çoğalan basillere bakterisidal etkili
- Hücre içi ve hücre dışındaki basillere bakterisidal etki

- Hepatotoksisite
- Periferel nöropati
- Hipersensitivite
- Hemolitik anemi
- Sistemik lupus eritematozus (SLE) benzeri sendrom

# Rifampisin

- Hücre içi ve hücre dışındaki basillere bakterisidal etkinlik
- Nükleik asit (RNA) sentezini inhibe
- Yavaş metabolize olan basillere etki
- Sterilizan etkinlik

- Sekresyonların portakal rengine dönmesi
- Hepatotoksisite
- Ateş
- Grip benzeri tablo
- Trombositopeni
- İlaç etkileşimleri

# Pirazinamid

- Hücre içindeki yavaş metabolize olan basillere bakterisidal etki
- Nikotinamidin sentetik bir analogu
- Özellikle makrofaj içi nispeten asidik hücre içi ortamda ve akut inflamasyon bölgelerinde

- Hepatotoksisite
- Hiperürisemi
- Işığa duyarlılık
- Artralji



# Etambutol

- 1,2-etandiaminin bir sentetik benzeri
- Hücre içi ve hücre dışındaki basillere 25 mg/kg bakterisidal, 15 mg/kg bakteriyostatik etkinlik

- Optik nörit kırmızı-yeşil görme
- Deri dökünütüsü
- Artralji

# Streptomisin

- Aminoglikozid
- Bakterinin 30S ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe
- Hücre dışı basillere bakterisidal etkinlik,nötral pH' da aktif
- Kavite içi basillere etkili
- Ototoksisite
- Nörötoksisite
- Enjeksiyon yerinde deride kızartı, şişlik ya da steril apse
- Gebelikte kullanılmaz

# Minör Yan Etkiler

- İlaç kesmeyi gerektirmeyecek yan etkiler
  - Hepatotoksisite dışı GIS yakınmaları
  - Deri reaksiyonları
  - Periferik nöropati
  - Artralji
  - Ürik asit yükselmesi
  - Flu-like semptomlar
  - Vücut sıvılarının kırmızı olması
  - Peroral uyuşukluk

# Major Yan Etkiler

- İlaç kesmeyi gerektirecek yan etkiler
  - Hipersensitivite reaksiyonları
  - Görme bozukluğu
  - Hepatotoksisite
  - Baş dönmesi, işitme kaybı
  - Hemolitik anemi, ABY, şok, purpura

# Hepatotoksisite Riski

- Kronik alkol kullanan
- Viral hepatiti olan
- Önceden karaciğer hastalığı olan
- Gebeler
- Postpartum ilk 3 ayda olanlar
- Diğer hepatotoksik durumlar
- Daha önceden ALT/AST ya da bilirubin anormalliği olan
- HIV ile enfekte olan olgular

# Hepatotoksisite

- Semptomatik hastada KCFT'nin 3 katından fazla değere ulaşması
- Asemptomatik ancak KCFT'nin normalin 5 katını aşması
- Bilirubin 1.5 mg/dl üzerine çıkması

# **ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ**

# Gebelik



- Hemen tedavi başlanmalıdır
- Streptomisin kontrendikedir
- 2 ay HRZE / 4 ay HR, piridoksin 10 mg/gün (6 ay)



# Emzirme

- Bütün ilaçlar kullanılabilir
- 2 hafta bulaştırıcılık dönemi
  - İzolasyon
  - Maske
- HRZE bebeğe toksik veya koruyucu etkinliği yok



# Oral Kontraseptif Kullanımı

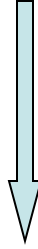
- Rifampisin !
- Östrojen dozu arttırılır
- Farklı kontrasepsiyon yöntemi önerilebilir



# Karaciğer Hastalığı

Karaciğer rezervi iyi  
(albümin, kolesterol, protrombin zamanı normal)

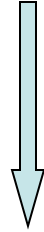
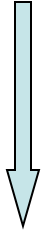
Transaminazlar normalin üç katından az



Normal tbc tedavisi

# Karaciğer Hastalığı

Karaciğer rezervi iyi değil



**2 hepatotoksik ilaçla;  
2 ay HRE / 7 ay HR ya da  
2 ay HRES / 6 ay HR ya da  
6-9 ay RZE**

**1 hepatotoksik ilaçla;  
2 ay HES / 10 ay HE**

**Hepatotoksik ilaç olmadan;  
18-24 ay ES + kinolon  
(+ sikloserin)**

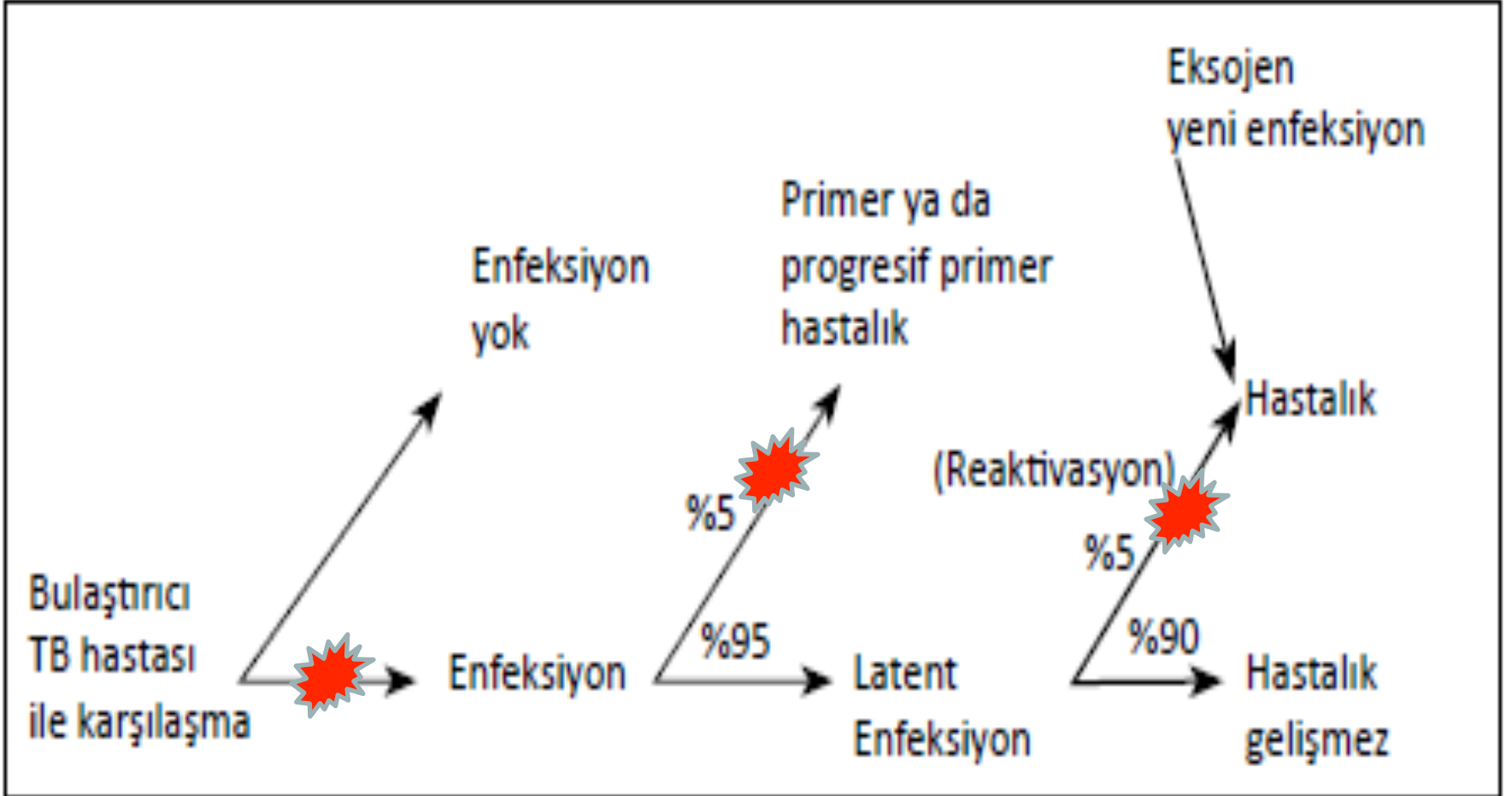
# Böbrek Yetmezliği

- Kreatinin klirensi 30ml/dk üzerinde ise standart tedavi
- Kreatinin klirensi 30ml/dk'dan az olanlar ve hemodiyaliz alanlar:
  - HR normal dozda, günlük verilebilir
  - Diyaliz günlerindeki dozlar diyalizden sonra verilir
  - H kullanımı nedeniyle piridoksin 10 mg/gün
  - ZES günlük verilmez, haftada üç doz ve diyalizden sonra standart dozda verilir

# Tüberkülozdan Korunma

- TB bulaşmasının önlenmesi
- Bulaştırıcı hastaların tedavisi
- Koruyucu ilaç tedavisi
- BCG aşısı

# Koruyucu İlaç Tedavisi (Kemoproflaksi)



# Türkiye'de Koruyucu Tedavi

1. Bulaşıcı TB hasta temaslılarından
  - a. Tüberkülozlu anneden doğan bebeklere
  - b. 34 yaş ve altı gruptaki yakın temaslılara
  - c. 35 yaş ve üstü grupta, LTBE saptananlar ile bağışıklığı baskılanmışlara, hepatotoksisite riski\* ile tedaviden elde edilecek yarar karşılaştırılarak koruyucu tedavi kararı verilir.
  - d. 35 yaş ve üzeri grupta ilk test ile LTBE saptanmayanlara iki ay sonra test tekrarı yapılarak bu ikinci teste göre karar verilir.
2. TB hastası temaslısı değilken, 0-4 yaş TDT pozitif ve 5-14 yaş TDT ya da İGST pozitif çocuklara koruyucu tedavi verilir.
3. Son 2 yılda TDT konversiyonu olursa (konversiyon tanımı, başlangıç TDT sonrası booster için ikinci TDT yapılmış kişide: ya (i) TDT negatif iken en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi ya da (ii) pozitifleşme olmasa bile 10 mm ve üzeri artış olmasıdır.)
4. TB tedavisi ya da LTBE tedavisi almamış kişide akciğer filminde TB sekeli ile uyumlu lezyonu olan, yayma ve kültürleri negatif hastaya koruyucu tedavi verilir.
5. Bağışıklığı baskılanan aşağıdaki gruplardaki hastalardan LTBE saptananlara (TDT pozitifliği 5 mm ve üzeri ya da İGST pozitifliği olanlara).
  - a. HIV pozitif kişiler
  - b. Anti-TNF ilaç başlanacaklar
  - c. Kortikosteroid (15 mg prednizolon eşdeğeri, 1 aydan uzun süre) kullanmış hastalar
  - d. Diyalizdeki kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
  - e. Organ ya da hematolojik transplant alıcı ve verici adayları
  - f. Silikozlu hastalar



# Koruyucu Tedavi Süresi

- İzoniazid
  - 6 ay (İlk tercih )
  - 9 ay (Bağışıklığı baskılananlarda)
- Rifampisin
  - 4 ay (İzoniiazid direnci varlığında ya da İNH kullanılmadığında)
- İzoniiazid ve RİF birlikte verilecekse
  - 3 ay süre ile