

TÜBERKÜLOZ

- Tüberküloz *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu bulaşıcı bir enfeksiyöz hastalıktır.
- Sessiz: latent dönem ve progresif: aktif hastalık dönemi
- Tüberküloz basilinin akciğerleri tutabilmesi için çevredeki aktif tüberkülozlu olguların öksürme ve aksırma sonucu havaya saçıkları, havada asılı aerosol taneciği büyüklüğündeki çok ufak balgam taneciklerinin alveol boşluğuna ulaşması gerekir.

- Tüberkülozdan korunma dört başlık altında sıralanabilir:
 1. Tüberkülozlu hastaların etkin şekilde tedavisi
 2. Koruyucu ilaç tedavisi
 3. Henüz infekte olmamış çocukluk yaş grubundaki bireylerin BCG aşısı ile korunması
 4. Tüberküloz bulaşmasının önlenmesi

- Tüberküloz tedavisinde en önemli faktör ilaçlardır .
- Verem tanısı konulan hastalarda, gecikmeden ilaç tedavisine başlamak gereklidir.
- Tedaviye başladıktan 2-3 hafta sonra bulaştırıcılık genellikle ortadan kalkar.
- Koruyucu ilaç tedavisinin amacı, tüberküloz hastası ile teması olan kişide enfeksiyon gelişimini ya da tüberküloz enfekte kişide tüberküloz hastalığı gelişimini önlemektir.
- tüberküloz hastalığı gelişme riski yüksek olan gruplara (küçük çocuklar, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar vb.) önerilmektedir.

- BCG (Bacille Calmette-Guerin) aşısı kişisel korunmada yıllardan beri bilinen yöntemdir.
- BCG aşısı, özellikle çocuklarda görülen, kanla yayılan ve beyin zarını tutan tüberküloz formlarına karşı koruyucudur.
- Ülkemizde BCG aşısı hayat boyu sadece bir kez uygulanmaktadır (doğumdan 2 ay sonra).

Klinik Tablo

- Kilo kaybı
- Yorgunluk
- Prodüktif öksürük
- Ateş ve gece terlemeleri
- Beyaz kan hücresinde (WBC) orta derecede yükselme
- Yüksek trombosit sayısı ve hafif/orta derecede anemi

Teşhis

- Akciğer grafisi
- Balgam veya diğer enfekte materyallerin mikrobiyolojik analizi (pozitif balgam yayması)
- Tüberkülin deri testi (**PPD testi** (Purified Protein Derivative yani Saflaştırılmış Protein Türevi))



Tedavi

- Yaptığı infeksiyon genellikle kronik bir hastalık olduğundan tüberküloz tedavisi uzun sürer.
- İlaç tedavisine en az 6 ay, ilaca dirençli Tbc'lerde 18-24 ay devam edilmeli

Tüberküloz tedavisinin ilkeleri

1. En etkili, güvenli ve kısa süreli standart tedavi rejimi kullanılmalıdır.
2. Birden fazla (dört) ilaç kullanılmalıdır.
3. İlaçlar düzenli kullanılmalıdır (Doğrudan gözetimli tedavi)
4. İlaçlar yeterli süre kullanılmalıdır.

İLAÇLAR

1.SEÇENEK İLAÇLAR

- İsoniazid(INH),
- rifampisin(RİF),
- Rifabutin
- Rifapentin
- pirazinamid(PZA),
- morfazinamid
- etambutol(ETB),

2.SEÇENEK İLAÇLAR

- Sikloserin
- Etionamid
- Streptomisin
- Amikasin/kanamisin
- Kapreomisin
- PAS
- Levofloksasin
- Moksifloksasin

Farmakolojik Tedavi

1. **Latent enfeksiyon tedavisi** (aktif hastalığa ilerleme riskini azaltır, kemoprofilaksi başlanmalı)
2. **Aktif hastalık tedavisi**

Latent enfeksiyon tedavisi

- ABD'de latent Tbc için erişkinlerde 9 ay boyunca İsoniazid (5-10 mg/kg)
- 4 ay Rifampisin (600mg) (isoniazid tolere edilmediğinde yada isoniazid direnci varsa) yada Rifabutin (300mg)
- **!!!**Hamile kadınlar, alkolikler, malnutrisyonu olanlar isoniazid alırken merkezi sinir sistemi veya periferik nöropati riskini azaltmak için günde 10-50 mg piridoksin almalı.

Aktif hastalık Tedavisi

- Standart tedavi:
- 2 ay: İsoniazid+ rifampisin+ pirazinamid+ **ethambutol** sonrasında
- 4 ay: izoniazid+ rifampisin
- Yavaş yanıt veren hastalar, 2 aylık tedaviye rağmen kültür pozitif olanlar, akciğer bulguları devam edenler, HIV(+) kişilerde tedavi 9 ay olmalı

İZONİAZİD

- İsoniazid halen mevcut olan antitüberküloz ilaçların en güçlüsüdür.
- Mikobakteriyel hücrelerde ilacın **mikolik asit** sentezini engeller. Bunun sonucunda bakteri hücre duvarı sentezi bozulur.
- Mikobakteriyel **monoamin oksidaz ve diamin oksidaz** ile memeli diamin oksidazını da inhibe eder. Bu oksidazların inhibisyonu hem tiramin, hem de histaminin metabolizmasını etkilemesine yol açar.
- İlacın konsantrasyonuna bağlı olarak bakterisid veya bakteriostatik etki gösterir.

- İsoniazid karaciğerde bir çok P450 sitokrom oksidaz enzimini (CYP1A2, CYP2C9 ve CYP3A4) **inhibe** eder
- Mutad dozu erişkinlerde ağızdan günde 300 mg'dır.
- Yan tesirleri: En sık görülen yan tesirleri ciltte döküntü, ateş ve sarılıktır.
- sık görülen ciddi yan tesiri, hepatotoksik etkisine bağlı karaciğer bozukluğudur (**izoniazid hepatiti**).
- Bozukluk, sıklıkla tedavinin ilk 4 -8 haftası içinde ortaya çıkar.

- İzoniazid ağız kuruluğu ve idrar retansiyonu gibi, parasempatolitik ilaçlara özgü belirtiler yapabilir.
- Tüberküloz hastalarında tedaviye başlandıktan sonra birkaç gün içinde ateş yükselmesi, sedimantasyon hızında artma, klinik belirtilerde şiddetlenme gibi durumlar gözlenebilir ; bunlar bakterilerin lizise uğramasına bağlanmaktadır.

- oksidazların inhibisyonundan dolayı, bazı peynir çeşitleri ve konserve balık gibi tiramin ve histaminden zengin besinler, izoniazid alan kimseler tarafından yenildiğinde baş ağrısı , palpitasyon , yüz ve boyunda kızarma (flushing) ve dispne meydana gelebilir.

- İzoniazid'in toksik etkileri profilaktik **piridoksin** tedavisi ve hastanın dikkatli bir şekilde izlenmesi ile azaltılabilir.
- Pridoksin'in (günlük 15-50 mg) özellikle malnütre hastalara ve nöropati predispozisyonu olan kişilere (örn . yaşlılar, gebe kadınlar, diyabetliler , alkolikler ve üremikler) verilmesi gerekir.

Rifampisin

- Rifampisin (rifampin) tüberküloz tedavisinde izoniazid'den sonra ikinci önemli ilaçtır.
- Hem hızlı çoğalan ve hem de hareketsiz duruma geçmiş mikobakterilere etkilidir.
- Gerek hücre dışındaki ve gerekse hücre içindeki mikobakterilere **bakterisid** etki yapar.
- Mikobakterilerin **RNA polimeraz** enzimini inhibe ederek onların çoğalmasını engeller ve öldürür .

- Mikobakterilerde rifampisine rezistans oluşması diğer bakterilerde olduğundan **daha yavaştır**; fakat yine de tüberküloz tedavisinde tek başına kullanılmaz.
- Standart tüberküloz tedavisinde ağızdan günde tek doz halinde tercihen aç karna 600 mg dozunda verilir.
- Hepatotoksik etki potansiyeli vardır.

- Mide-barsak kanalını tahriş etmesi nedeniyle bulantı, kusma, diyareve karın ağrısı yapabilir.
- Kırıklık, uyuşukluk, baş ağrısı ve ekstremitelerde ağrı ile kendini gösteren grip-benzeri bir hastalık hali oluşturabilir.

İlaç Etkileşmesi

- Rifampisin karaciğerde bazı mikrozomal enzimleri güçlü ve selektif bir şekilde **indükler** (CYP2C9 ve CYP3 A4 gibi)
- varfarin'in yıkımını artırır, etkinliğini azaltır
- Sulfonilüre türevi oral antidiyabetik ilaçların etkinliğini de azaltır.
- Oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.

Etambutol

- Esas olarak **tüberkülostatik** bir ilaçtır ve etkinliği izoniazid ve rifampine göre düşüktür.
- Daha **yavaş rezistans** gelişmesi terapötik değerini artırır.
- Streptomisin veya izoniazide rezistans kazanmış suşlar üzerinde de etkilidir.
- Antitüberküloz ilaç kombinasyonuna, rezistans gelişmesini (özellikle izoniazide karşı) önlemek veya geciktirmek için katılır

- Vücutta pek biyotransformasyona uğramaz.
- Tamamıyla böbreklerden itrah ile elimine edilir;
- İtrahı oldukça çabuktur.
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozunun azaltılması gerekir.

Pirazinamid

- nikotinamid analogu tüberkülosid bir ilaçtır.
- Bu etkisini hem çoğalma halindeki ve hem de dormant duruma geçmiş mikobakteriler üzerinde gösterir.
- Monositler ve makrofajlar içindeki yavaş çoğalan mikobakteriler üzerinde en etkili tüberkülosid
- Tüberküloz menenjit olgularında BOS'taki konsantrasyonu serumdakine yaklaşık olarak eşittir.
- Vücutta tüm dokulara ve vücut sıvılarına kolayca dağılır.

- Esas olarak böbreklerden itrah edilerek elimine edilir.
- **Hepatotoksik** etki potansiyelinin olması ve **hiperürisemi** yapması gibi sakıncaları vardır.
- Pirazinamid, tüberküloz menenjit ve diğer ilaçlara yanıt vermeyen akciğer tüberkülozu olgularının tedavisinde antitüberküloz ilaç kombinasyonunun tüberkülisid etkinliğini artırmak amacıyla kombinasyona ilave edilir.

Morfazinamid(morinamid)

- pirazinamid türevi antitüberküloz bir ilaçtır.
- Pirazinamide göre daha etkili, buna karşın toksisitesinin daha az ve hasta dayancının daha iyi olduğu bildirilmiştir.

Para-aminosalisilikasid (PAS)

- İzonazid gibi sadece M. tuberculosis'e etkili çok dar spektrumlu bakteriyostatik bir kemoterapötiktir.
- **Sulfonamidlerinkine benzeyen bir mekanizma ile folat sentezini** bozarak sadece mikobakterilerde bakteriyostatik etki yapar.
- Tüberküloz tedavisinde tek başına kullanıldığında etkisine karşı hızla rezistans geliştiğinden daima diğer ilaçlarla beraber kullanılır.
- PAS, streptomisin ve izoniazide göre çok daha zayıf etkilidir.

Rifabutin

- rifamisin türevi bir antimikobakteriyel bir ilaçtır.
- Diğer bir rifamisin türevi olan rifampine yapısı ve antibakteriyel etki mekanizması bakımından benzer.
- Mikobakteriyel **RNA polimeraz** enzimini inhibe eder; **tüberkülostatik** etki yapar.

İlaç Direnci

- **Şu durumlarda ilaç direncinden şüphelenilmeli;**
 1. Önceden tedavi almış hastalar
 2. Yüksek oranda direnç gösteren bölgelerde yaşayanlar (Güney Afrika, Meksika, Güneydoğu Asya gibi)
 3. Uyuşturucu bağımlısı, evsiz, HIV (+)
 4. 2 aylık tedaviden sonra hala aside dirençli basil pozitif balgam
 5. 2-4 ay tedaviden sonra hala pozitif kültür
 6. Nüks eden hastalar

İlaçların önemli yan etkileri

İsoniazid	Aminotransferaz düzeyin yükselmesi, hepatit, periferik nörotoksisite,
Rifampisin	GIS etkileri, grip benzeri sendrom, hepatotoksisite, vücut sıvılarında turuncu renk,
Rifabutin	GI sendrom, hematolojik toksisite, hepatotoksisite, vücut sıvılarında turuncu renk, yalancı sarılık
Pirazinamid	hepatotoksisite, GIS etkileri, hiperürisemi, akut gut artriti
Etambutol	Görme keskinliği ve renk ayırımı bozulur,
Streptomisin	Ototoksisite, nörotoksisite, nefrotoksisite
PAS	Hepatotoksisite, GIS, hipotiroidizm