

## Tüberkülozda İlaçla Koruma

Dr. Tevfik ÖZLÜ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

TRABZON

✓ Hastalık gelişimi açısından yüksek risk taşıyan kişilerde 6 ay süreyle günde 300 mg isoniazid verilerek uygulanan ilaçla koruma aslında subklinik infeksiyonun tedavisidir. Tüberkülin negatiflerdeki uygulama primer, pozitif kişilerdeki uygulama ise sekonder koruma olarak adlandırılır. Infekte kişilerin çokluğu ile bunların az bir kısmında aktif hastalığın gelişmesi ve kimde hastalığın ortaya çıkacağından önceden kesin belirlenmemesini, ilaca bağlı yan etkiler ve finansiyel sorunlar infeksiyon riskinin yüksek olduğu toplumlarda uygulamayı güçleştirmektedir. Ülkemiz koşullarında ilaçla korunmanın, tüberkülin virajı gösterenler; BCG negatif ve PPD pozitif olan 7 yaşın altındakiler; PPD pozitif olup uzun süre kortikosteroid veya immunsupressif tedavi alanlar ile HIV pozitif olularla sınırlı tutulması önerilmektedir. 35 yaşın üzerindeki kişilerde isoniazid toksisitesinin artması nedeni ile ilaçla koruma önerilmez. Önceden tedavi görmüş olanlar, aktif hastalığı olanlar ve daha önce isoniazide bağlı ciddi yan etki görülen kişiler ile akut karaciğer yetmezliği durumlarında koruyucu ilaç kullanımı kontrendikedir. Bu yazıda tüberkülozda ilaçla korunmanın esprisi, endikasyonları, nisbi ve mutlak kontrendikasyonları, uygulama şekli, süresi, istenmeyen sonuçları ve dirençli basillerle infekte kişilerde alternatif tedavi programları son literatür ışığında tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Tüberküloz, korunma, ilaçla koruma.

**Preventive Therapy for Tuberculosis**

✓ Preventive therapy with 300 mg per day isoniazid (INH) during a period 6 months is recommended for all at high risk of developing clinical tuberculosis (TB). The main purpose of preventive therapy is to prevent latent infection from progressing to clinically active disease. INH administration at tuberculin-negative persons is defined as primary chemoprophylaxis whereas that of tuberculin-positive persons is secondary chemo-prevention. The application is difficult in countries with high infection prevalence because clinical disease develops in minority of infected persons, the group at high risk of developing clinical TB is not predictable, predicted, isoniazid therapy has important problems as finance and toxicity. Preventive therapy is usually advised for recent tuberculin skin-test converters, children <7 years old with tuberculin reaction is classified as positive, persons receiving high-dose corticosteroid and immunosuppressive therapy with positive tuberculin reaction, person with HIV infection in our country. Preventive therapy is not recommended for the persons >35 years old because of increased toxicity. Preventive therapy is not administered at patients with active hepatic failure, clinically active tuberculosis, and previously treated for tuberculosis. In this review, indications; relative and absolute contraindications; duration and schema of administration of preventive therapy for tuberculosis were discussed in light of current literatures.

**Key Words:** Tuberculosis, prevention, preventive therapy, chemo-prophylaxis

Tüberküloz bilinen en eski hastalıklardan biri olmasına karşın halen tüm dünyada en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Tüberküloz tedavisi, kombine ilaç kullanımı gerektirdiğinden tedavinin ekonomik karşılığı ve yan etkileri fazladır. Ayrıca direnç sorunu da tedaviyi zorlaştırmaktadır. Bu neden-

lerle korunma konusu gündeme gelmektedir.

Kuşkusuz korunmanın en önemli kısmı hastaların bulunarak etkin tedavileridir. Bir hastanın tedavisi bir çok sağlıklı kişinin infekte olmasını önleyecektir. Hasta kişiden sağlıklı kişiye geçişin engellenmesi amacıyla maske kullanımı, çevresel

koşulların kontrolü çok etkin uygulanamayan yöntemdir. Korunmada diğer strateji sağlıklı kişilerin aşılınması veya kemoprevensiyon denen ilaçla korunmasıdır. BCG aşısının, koruyuculuğu konusundaki farklı verilere karşın yıllık infeksiyon riskinin %0.1'den yüksek olduğu toplumlarda yaygın olarak uygulanması gerektiği; oysa infeksiyon prevalansı düşük olan ülkelerde ilaçla korumanın tercih edilebileceği belirtilmektedir<sup>(1)</sup>.

İlaç verilerek tüberkülin negatif kişilerin korunması **primer koruma**, kemoprofilaksi, infeksiyon prokilaksisi olarak

tanımlanır. Burada amaç, yeni alınan basillerin henüz daha PPD pozitifleşmeden yok edilmesidir. **Sekonder koruma**, kemoprevensiyon veya hastalık profilaksisi denilen tüberkülin pozitif kişilerin ilaçla korunması ise; inaktif basillerin reaktivasyonla hastalık oluşturmalarını önlemeyi amaçlar. Her iki durumda da olay aslında subklinik infeksiyonun tedavisidir. İlacın koruyucu etkisi organizmada bulunan ancak henüz daha hastalık tablosu oluşturmamış basillerin yok edilmesi veya sayılarının azaltılması yoluyla olur.

Koruyucu tedavi tüberkülozun klinik

**Tablo-I:** ilaçla koruma önerilen gruplar<sup>(13)</sup>.

1. Ev içi balgamında basil pozitif kişi ile teması olanlar
  - a. PPD  $\geq$  5mm
  - b. PPD < 5mm ve yaş < 21 olanlar (3 ay sonra PPD kontrolü)
2. M.tuberculosis ile yeni infekte olanlar
  - a. Tüberkülin virajı gösterenler
  - b. PPD  $\geq$  10mm ve yaş < 5 olanlar
3. Radyografileri inaktif tbc ile uyumlu olup PPD  $\geq$  5mm olanlar
4. PPD  $\geq$  10mm olup tbc riskini artıran durumların varlığında (HIV infekte veya AIDS'li; diabetli, silikozisli, uzun süre immunsupressif tedavi alan, kortikosteroid kullanın, hematolojik veya RES malignitesi, son dönem böbrek hastalığı olanlar, gastrektomili kişiler, hızlı kilo kaybı durumları, IV ilaç bağımlıları, evsizler, düşük gelirli.)
5. PPD  $\geq$  15mm ve yaş < 35 olan kişiler.
6. Balgamında basil pozitif annelerin emzirdiği bebekler.
7. PPD < 5mm ve HIV pozitif olup. M.tuberculosis ile infekte olma riski yüksek kişiler.
8. İnfeksiyon riski düşük bir ülkede yaşayan ancak hastalık prevalansı yüksek ülkede doğmuş olup PPD  $\geq$  10mm olanlar
9. İnfeksiyon riski düşük bir ülkenin yüksek prevalanslı bölgesinde oturanlardan PPD  $\geq$  10mm olanlar.
10. Ruh hastalarına ait bakımevleri, huzurevleri ve hapishane sakinlerinden PPD  $\geq$  10mm olanlar.

olarak ortaya çıkma olasılığı yüksek kişilere uygulanır. Gerçekten tüberkülozda infeksiyon ile hastalık arasında uzun bir aralık bulunabilmekte, infeksiyonu takiben bazen onlarca yıl sonra hastalık gelişebilmekte ve çoğu zaman da klinik hastalık hiç ortaya çıkmamaktadır. Tüberküloz basili ile infekte olan kişilerin yaklaşık %10'unda hastalık ortaya çıkmaktadır<sup>(2)</sup>. Hangi kişilerde hastalığın ortaya çıkma olasılığı yüksektir? Bu kişiler tam olarak tahmin edilebilse koruyucu tedavinin kimlere uygulanması gerektiği belirlenmiş olur. Tablo 1'de ilaçla koruma önerilen kişiler görülmektedir. Unutulmamalıdır ki bu kemoprovensiyon kriterlerinin ülkemiz koşullarına uyarlanabilirliği tartışmalıdır. Zaten infeksiyon prevanmasının yüksek olduğu toplumlarda ilaçla korumanın pratik olmadığı kabul edilmektedir. Örneğin ABD'de Hastalıkları Kontrol Merkezinin, yaş<35 ve PPD pozitif olan her kişinin -eğer kontredikasyon yoksa- ilaçla korunmaya alınması önerisini<sup>(1)</sup> uygulamaya koyarsak PPD pozitifliği yüksek ve genç nüfuslu ülkemizde bir değerli hocamızın deyişiyle "musluk suyuna INH karıştırmak" gibi bir yöntemle bu işi ancak yapabiliriz. Ülkemizde kemoprofilaksinin tüberkülin virajı gösterenler; BCG negatif ve PPD pozitif olan 7 yaşın altındakiler; PPD pozitif olup uzun süre kortikosteroid veya immunosupressif tedavi alanlar ile HIV pozitif olanlarda sınırlı tutulması önerilmiştir<sup>(3)</sup>.

Aktif tüberkülozlu olgular, daha önceden düzenli tedavi almış olanlar, daha önce isoniazide bağlı ciddi yan etki görülen kişiler ile akut karaciğer yetmezliği durumlarında koruyucu ilaç kullanımı **kontrendikedir**. Diabetli, alkolik böbrek yetmez-

liği veya kronik karaciğer hastalığı olan kişiler ile gebeler ve önceden isoniazide bağlı minör yan etki görülmüş kişiler ve çok yaşlılarda mutlak kontrendikasyon olmamakla birlikte tedavi süresince yakın izlem gerekir.

Koruyucu tedavide erişkinler için günde 300 mg tek dozda isoniazid (INH) 6-12 ay süreyle oral olarak kullanılmaktadır. Çocuklarda doz, total 300 mg'ı geçmeyecek şekilde 10 mg/kg/gündür. Yapılan plasebo kontrollü çift kör çalışmalarda geniş popülasyonlarda INH tedavisinin ortalama %60 civarında bir koruma sağladığı, ilk yıldan itibaren giderek azalmasına karşın korumanın 20 yılın sonunda hala devam ettiği, koruyucu tedavi için ideal sürenin 10 ay olduğu, 6 ay sürenin koruma oranı ve maliyet gözönüne alındığında optimal olduğu ancak üç aylık tedavinin koruyucu etkisinin düşük olduğu bildirilmiştir<sup>(4,5,6,7,8,9,10)</sup>. HIV infekte olanlarda sürenin 12 aya uzatılması önerilmektedir<sup>(11)</sup>.

INH bağlı bilinen yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Hepatotoksisite riski 35 yaşın üstünde koruyucu tedavi edikasyonundan daha önemli olduğundan bu yaş gruplarında ilaçla koruma önerilmez<sup>(12)</sup>. Yukarıda vurgulanan relatif kontredikasyon durumlarında yan etkiler açısından kişi monitorize edilmelidir.

INH'a dirençli basille infeksiyon ise veya INH kullanımı mümkün değilse rifampin (RMP) alternatif olabilir. **Çok ilaca dirençli bir basil ile infeksiyon** varsa pirazinamid+etambutol veya pirazinamid+kinolon kombinasyonu ile koruyucu tedavi önerilmektedir<sup>(11)</sup>. Ancak INH dışı ilaçlarla koruyucu tedavinin etkinliği ve güvenliği konusunda yeterli çalışmalar yoktur.

### KAYNAKLAR

1. Center for Disease Control. The use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States. MMWR 1990; 39:(No-RR-8) 9-12.
2. Snider SH, Farer LS. Preventive therapy for tuberculous infection: An intervention in need of improvement. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 355-356.
3. Umut S. Editöre mektup. Solunum Hastalıkları 1993; 4: 403.
4. American Thoracic Society, Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and tuberculous infection in adults and children. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 355-363.
5. Comstock GW, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? Am Rev Respir Dis 1970; 101: 780-782.
6. Comstock GW, Hammes LM, Pio A. Isoniazid prophylaxis in Alaskan boarding schools: A comparison of two doses. Am Rev Respir Dis 1969; 100: 773-779.
7. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: A general review. Adv Tuberc Res 1970; 17: 28-106.
8. Mount FW, Ferebee SH. Preventive effects of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children. N Eng J Med 1961; 265: 713-721.
9. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: Five years of follow-up in the IUAT trial. Bull WHO 1982; 60: 555-564.
10. Comstock GW, Baum C, Snider DE. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: A final report of Bethel isoniazid studies. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 827-830.
11. Miller B. Preventive therapy for tuberculosis. Med Clin North Am 1993; 77: 1263-75.
12. Comstock GW, Edwards PQ. The competing risks of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors. Am Rev Respir Dis 1975; 111: 573-577.
13. Comstock GW, Geiter LJ. Profilaksi. In Ed. Schlossberg D. Çeviri Ed. Tetikkurt C. Tüberküloz 3. baskı. İstanbul, Bilimsel ve Teknik Çeviri Vakfı, 1995; 69-73.