

## ÇOCUKLUK DÖNEMİ TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Dr.Serap Uysal\*

Dr.Nuran Gürses\*\*

Tüberküloz enfeksiyonu, etkeni mikobakterium tüberkülozis olan, yerleştiği organda granülom ve nekrozlarla seyreden, akut veya kronik bir hastalıktır. Basil konağa herhangi bir yolla, sıklıkla akciğerlere inhalasyon yoluyla girer. Basil vücuda girdikten sonra primer enfeksiyon veya post-primer reaktivasyon şeklinde seyreder. Basilin daha önce tüberkülozla karşılaşmamış biri tarafından alınmasıyla primer enfeksiyon oluşur. Primer enfeksiyon % 95 oranında akciğerleri ilgilendiren bir olaydır. Tüberkül oluşumunun tamamlandığı devre primer enfeksiyon devresidir. Bu devre bağışıklık ve aşırı duyarlılık özelliklerinin kazanıldığı yani organizmanın basili tanımaya başladığı devredir<sup>1-4</sup>.

Son 10 yılda tüberküloz tedavisindeki gelişmeler ile tüberküloz günümüzde tedavi edilebilir ve önlenabilir hastalık grupları arasına girmiştir. Görülme sıklığı değişmekle beraber tüm ülkelerde günümüzde de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir<sup>1,4</sup>.

Tüberküloz tedavisinde bazı temel ilkeler söz konusudur:

- 1- Tedavide özellikle bakterisit ilaçlara öncelik verilmelidir.
- 2- Tüberküloz tedavisinde basillerin duyarlı olduğu en az iki ilaç kombine olarak kullanılmalı ve ilaçlar düzenli olarak alınmalıdır. Düzensiz ilaç kullanımı rezistans sorununa neden olur.
- 3- Tedavi süresi yeterli olmalıdır.

Günümüzde tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaç sayısı 12'dir. Ancak özellikle 6 tanesi etkili ilaç grupları olarak bilinmektedir. Dünyada en yaygın kullanılan tüberküloz ilaçları Isoniazid (INH), Rifampisin (RIF), Streptomisin (SM), Etambutol (EMB), Paraaminosalisilik asit (PAS) ve Pirazinamid (PZA)'dir. İlaçların

\* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi.

\*\* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü.

etkileri bakterisit veya bakteriostatiktir. INH, RIF, SM ve PZA bakterisit, EM ve PAS bakteriostatik etkili ilaçlar olarak bilinir. Bu ilaçlar tüberküloz lezyonlarında yüksek sayıda bulunan ve yüksek metabolik hızı olan basil topluluğunu kısa sürede yok edebilme potansiyeline sahiptir.

Çocukluk dönemindeki tüberküloz tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçların genel özellikleri şöyle özetlenebilir <sup>4-7</sup> :

**İZONİAZİD** : Günlük dozu 10-20 mg/kg, maksimum 300 mg'dır. Bir defada verilir. Hücre zarlarından geçtiği için makrofajlar tarafından yutulmuş basillere etkilidirler. Plevra sıvısı ve beyin omurilik sıvısı içine de kolaylıkla geçer. Periferik nöropati ve hepatit sık görülen, allerjik reaksiyonlar ve psşik belirtiler daha nadir yan etkilerdir. Periferik nöropati belirtisinde INH'ın her 100 mg'ı için 10 mg piridoksin verilmesi bu yan etkiyi önler. INH, fenitoin ile sinerjistik etki gösterir, vücuttan atılımını engeller. Bu nedenle bu iki ilacın birlikte kullanılması gereken durumlarda fenitoin dozu düşük tutulmalıdır.

**RİFAMPİSİN**: Tüberküloz tedavisindeki diğer önemli ilaç olup 10-20 mg/kg, maksimum 600 mg verilir. Bütün dokulara geçer. Yan etkileri sıklıkla hepatit, daha az olarak febril konvülsiyon ve purpuradır. Steroid, kinidin, kumarin, digoksin ve oral anti-diyabetiklerin etkisini inhibe eder. Birlikte kullanılmalarında bu ilaçların dozunu arttırmak veya Rifampisini kesmek gerekebilir.

**STREPTOMİSİN**: Barsaktan emilmediği için adale içine verilir. Günlük doz 20-40 mg/kg, maksimum 1 gr'dır. Kombine tedavilerde kullanılmalıdır. Tek başına kullanıldığında direnç gelişir. 8. sinire toksik etkisi vardır. Ayrıca böbreğe de toksik etkilidir. Hastaların izleminde vestibuler fonksiyon ve odyogram incelemeleri gerekir. Nöromusküler bloke edici ajanların etkisini arttırabilir.

**ETAMBUTOL**: Tüberküloz tedavisindeki önemli ilaçlardan biridir. Dozu 10-20 mg/kg, maksimum 1200 mg'dır. Optik nöropati ve seyrek olarak da döküntü oluşabilir. Böbrek hastalığı ve görme bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalı, yan etki olduğunda ilaç hemen kesilmelidir.

**PİRAZİNAMİD**: 1952 yılından beri bilinen bir ilaçtır. Günlük doz 20-30 mg/kg, maksimum 2 gr'dır. Günlük olarak bölünmüş 3 dozda verilmelidir. Hiperürisemi ve karaciğer toksisitesi özellikle çocukluk yaş grubunda sık görülen, anemi daha seyrek

olan yan etkileridir. Eklem ağrıları olabilir.

**PARA-AMİNOSALİSİLİK ASİT:** 0.2-0.3 mg/kg, maksimum 10 gr olarak verilir. Günlük doz 3 veya 4'e bölünür. Gastrointestinal sistem bozuklukları ve allerjik reaksiyonlar sık görülür. Daha nadir olarak karaciğer toksisitesi ve kemik iliği depresyonu yapabilir. Hipokalemi ve guatr geliştirici özelliği de vardır.

Diğer antitüberküloz ilaçlar etiyonamid, tiasetazon, kanamisin, sikloserin, kapreomisin ve viomisindir <sup>2,3,4,7</sup>.

Tüberkülozda tedavi şekilleri iki ana başlık altında toplanabilir:

- 1- Standart tedavi.
- 2- Kısa süreli tedavi.

Standart tedavi; üçlü, ikili veya tek ilacın her gün kullanılması şeklindedir.

**Üçlü Standart Tedavi:** 1955'te uygulanmaya başlanmış olan bu tedavide INH+SM+PAS'dan oluşan kombinasyon 2-3 ay uygulandıktan sonra INH+PAS ile tedavi 18-24 aya kadar sürdürülmekteydi. 1968'den bu yana yan etkileri nedeniyle PAS'ın yerine RIF veya EMB kullanılmaya başlanmış ve tedavi süresi daha kısalmıştır. Günümüzde en etkili üçlü antitüberküloz tedavi INH+RIF+SM ile yapılmaktadır. Streptomisin 1-3 ay süre ile uygulanır ve tedavi süresi 1 ile 1.5 yıl arasında değişmektedir. Genellikle bu tedavi şekli tüberküloz menenjit, milier tüberküloz ve progresif akciğer tüberkülozunda gereklidir <sup>3,6,7</sup>.

**İkili Standart Tedavi:** Değişik ilaç kombinasyonları uygulanabilir. INH ile beraber RIF, EM veya SM kullanılabilir. SM 1 veya 2 aya kadar kullanılır, kesildiğinde RIF veya EM eklenir. Genelde tedavi süresi 1 yıldır. Semptomlu akciğer tüberkülozu, tüberküloz plörezisi, tüberküloz perikarditi, renal tüberküloz ve kronik akciğer tüberkülozu, endobronşial tüberküloz ve abdominal tüberkülozda sıklıkla kullanılır <sup>2,4</sup>.

**Tekli İlaç Tedavisi:** INH'nın profilaktik tedavide kullanılışı asemptomatik tüberküloz enfeksiyonlu hastalarda önem taşımaktadır. 10 yıllık izlemi kapsayan çalışmalarda bu tedavi ile komplikasyon gelişiminin % 88 oranında azaldığı, milier hastalığa ve menenjite karşı % 100 koruyucu olduğu gösterilmiştir. Tüberkülozlu hasta ile yakın teması olan çocuklara, tüberkülozlu anneden doğan bebeklere, süt çocuğu, okul öncesi ve adolesan dönemde PPD pozitiflendiğinde, PPD'si pozitif olan ve immunosupresif ilaç alan, kızamık veya boğmaca gibi hastalık geçiren

yada kızamık aşısı yapılmak istenen çocuklara uygulanmaktadır<sup>2,8</sup>.

**Kısa Süreli Tedavi:** Son 10 yıldır tüberküloz tedavisinde büyük değişikliklere yol açan kısa süreli tedavi rejimleri temelde bakterisit ilaçların etkinliğine bağlıdır. Temel ilaçlar INH, RIF, SM ve EMB olan bu tedavi rejimlerinde INH güçlü bakterisit aktivitesi ile RIF ve EMB ise güçlü sterilizasyon etkisi ile tedavi süresinin kısaltılmasında önemli rol oynamaktadırlar. Kısa süreli tedavide başlangıçta yoğun olarak güçlü bakterisit aktivite ile hızla çoğalan basiller kısa sürede yok edilmekte ve 2. ayın sonunda % 90'ı aşan kültür negatifliğine ulaşmaktadır. Bu tedavi şekli standart ikili ilaç tedavisi verilen durumlarda uygulanır<sup>9,10,11</sup>.

Son yıllarda intermittan tedavi şekli çocuklarda da kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedavi şeklinde INH (10-20 mg/kg/gün)+RIF(10-20 mg/kg/gün)+SM(20-30 mg/kg/gün) olarak 15 gün süreyle verilir, daha sonra haftada iki kez aynı dozlarla INH+RIF 9 ay süreyle uygulanır<sup>2,11</sup>.

Kısa süreli tedavi protokolunda dikkat edilecek özellikler şunlardır:

- 1- Hastalarda tedavi süresi 6-9 aydan kısa olmamalıdır.
- 2- Bakteriostatik ilaçların (EMB, PAS ve THI) kısa süreli tedavilere herhangi bir katkıları yoktur.
- 3- RIF'in kullanılmadığı durumlarda INH'in yanında SM ve/veya PZA eklenebilir.
- 4- Kısa süreli tedavi rejimlerinde hastalığın tekrarlama oranı % 1-2'dir ve genellikle tedaviyi takiben ilk 6 ayda görülür.

Ülkemizde uygulanan intermittan ikili ilaç tedavi uygulamasında INH+RIF+SM 15 gün süreyle uygulanmakta daha sonra haftada iki kez aynı dozlarla INH+RIF 9 ay süreyle verilmektedir<sup>2</sup>.

Ekstra pulmoner tüberküloz, pulmoner hastalığa benzer şekilde ve sürede tedavi edilebilir. Ancak tüberküloz menenjitin INH+RIF ile 12 aydan daha az sürede tedavi edilmesi riskli kabul edilmektedir. Genelde 12 aylık tedavi süresinin yeterli olduğunu belirten çalışmalar vardır<sup>12</sup>.

Kortikosteroidler (prednisone= 1-2 mg/kg/gün) yararlı ek bir tedavi olarak tüberküloz menenjit ve perikardit, mediastinal lenf nodu ile bronşial obstrüksiyon, plevral obstrüksiyon ve milier hastalıkta uygulanabilir.

Tüberküloz tedavisinde dikkat edilmesi gereken en önemli nokta ilaca dirençli organizmalarla enfeksiyon olduğu şüphelenildiğinde tedaviye 3 veya 4 bakterisidal ilaçla başlanmalı ve etken saptanıncaya kadar tedaviye devam edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Snider DE, Rieder HL, Combs D, Bloch AB, Hayden CH, Smith MH. Tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 7: 271-278, 1988.
2. Göçmen A. Günümüzde tüberküloz ilaçları ve tüberküloz tedavisinde yenilikler. *Katkı* 3 (7): 750-759, 1982.
3. Kocabaş A. Günümüzde tüberküloz tedavisi. Türkiye Sağlık ve Tedavi Vakfı *Yeni Tıp Dergisi* 1 (3): 5, 1984.
4. Starke JR. Modern Approach to the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis in Children. *Ped Clinics of North America* 35 (3): 441-464, 1988.
5. Linna O, Uhari M. Hepatotoxicity of rifampicin and isoniazid in children treated for tuberculosis. *Eur J Ped* 134: 227-229, 1980.
6. Dutt AK, Stead WW. Present chemotherapy for tuberculosis *J Infect Dis* 146: 698-704, 1982.
7. Goldberger MJ. Antituberculosis Agents. *Medical Clinics of North America* 72 (3): 661-667, 1988.
8. Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. *JAMA* 255: 1579-1583, 1986.
9. Dutt AK, Moens D, Stead WW. Short Course Chemotherapy in extra pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 104: 7-12, 1986.
10. Fox W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 111: 325-353, 1975.
11. Abernathy RS, Dutt AK, Stead WW. Short course chemotherapy for tuberculosis in children. *Pediatrics* 72: 801-806, 1983.
12. Visudhiphan P, Chiemchanya S. Tuberculous meningitis in children: Treatment with isoniazid and rifampicin for twelve months. *J Ped* 1989 May: 875-879.

