

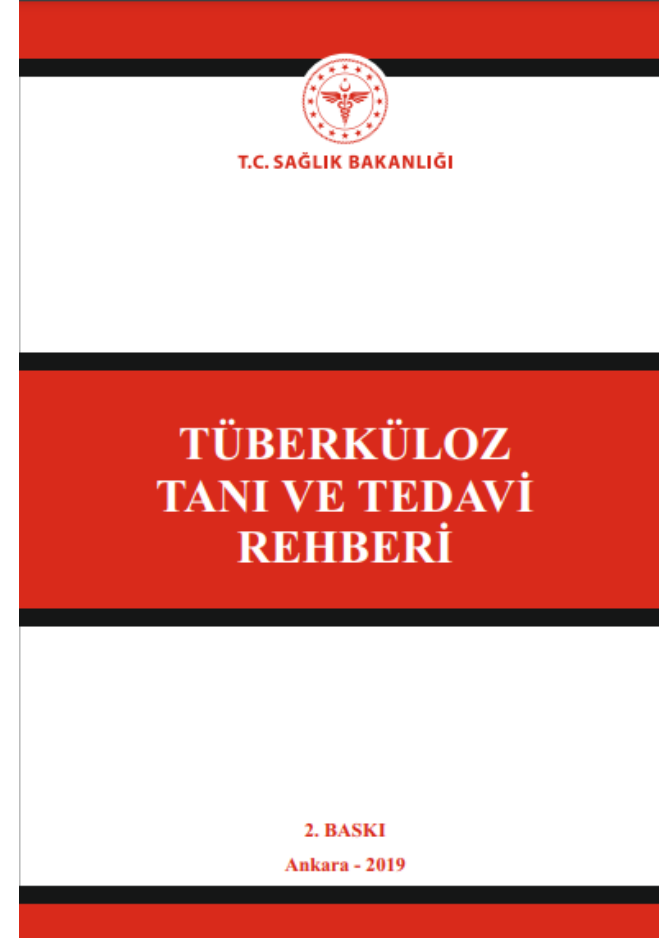
TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ VE TEDAVİ İLKELERİ

Hazırlayan: Dr. Nazlı IŞIK

Moderatör: Doç.Dr. Nilüfer Aylın ACET ÖZTÜRK

Sunum Planı

- Giriş
- Tedavi İlkeleri
- Tedavi Kararının Verilmesi
- Tedavide Kullanılan İlaçlar
- Yan Etkilere Yaklaşım
- Özel Durumlarda Tedavi
- Tedavinin Sonlandırılması
- Tedavide Gelecek
- Tedavi Başarısı



Tüberküloz Tedavisinin Temel İlkeleri

- 1.Kısa süreli standart tedavi rejimleri seçilmeli
- 2.İlaçlar doğrudan gözetimli tedavi (DGT) ile düzenli kullanılmalı
- 3.İlaçlar yeterli süre kullanılmalı

Tüberküloz Tedavisinin Temel İlkeleri

- Başlangıçta standart dört ilaç kullanılmalı. İdame döneminde en az iki ilaç kullanılmalı
- Bu tedavide ilaçların düzenli olarak ve yeterli süre kullanılması çok büyük önem taşımaktadır; aksi halde ilaç direnci, tedavi başarısızlığı ya da nüks ortaya çıkmakta

Tüberküloz Tedavisinin Temel İlkeleri

- Hastalara ilaçların tümü bir seferde ve tercihen aç karnına verilmeli
- Tedavisi başarısız olan ya da düzelme göstermeyen hastalara ilaç eklemesi yapılmamalı. Hasta tedavisi sürdürülürken, dirençli tedavi yapan bir merkeze sevk edilmeli
- İlaç etkileşimleri önemlidir, hastanın kullandığı her ilaç etkileşimler açısından kontrol edilmeli

Hastanede Tüberküloz Tedavisine Başlarken Yapılması Gerekenler

Olgu tanımı yapılır ve tedavi rejimi belirlenir

Hastaya dosya açılır ve bilgileri kayıt edilir

Bakteriyolojik tetkikleri yapılır

Radyolojik tetkikleri yapılır

Laboratuvar testleri yapılır

Hekim hastaya bilgi/eğitim verir

Hastanın telefon ve adres bilgileri alınır

Hastanın bildirim yapılr

Hastanede Tüberküloz Tedavisine Başlarken Yapılması Gerekenler

Olgu tanımı yapılır ve tedavi rejimi belirlenir

Hastaya dosya açılır ve bilgileri kayıt edilir

Bakteriyolojik tetkikleri yapılır

Radyolojik tetkikleri yapılır

Laboratuvar testleri yapılır

Hekim hastaya bilgi/eğitim verir

Hastanın telefon ve adres bilgileri alınır

Hastanın bildirim yapılr

Olgu Tanımları

- **Bakteriyolojik olarak doğrulanmış TB:** Bu tanım, yayma, kültür ya da valide edilmiş bir moleküler test ile pozitif bulunan hastalar için kullanılır
- **Klinik tanı alan TB:** Bakteriyolojik doğrulama kriterlerine tam olarak uymayan, ancak bir klinisyen tarafından aktif TB tanısı konulan ve TB tedavisi planlanan olgudur. Histopatolojik tanı alan hastalar da bu gruptadır

Olgu Tanımları

- **Yeni olgu:** Daha önce tüberküloz tedavisi almamış ya da bir aydan daha kısa süre tedavi almış hastalardır
- **Önceden tedavi görmüş olgu:** Daha önce **en az bir ay tedavi** görmüş TB hastasıdır. Bu tanım; nüks, takip dışı kalıp dönen ve tedavi başarısızlığından gelen olguları içermektedir
- **Nüks olgu:** Daha önce TB tanısı konup tedavisini başarıyla **tamamlamış** olan hastada yeniden TB tanısı konulursa nüks kabul edilir

Olgu Tanımları

- **Takip Dışı Kalan:** Tedavi sırasında hastanın **ardışık iki ay ve daha uzun** süre ilaçlarını almamasıdır
- **Tüberküloz Değil:** Tedavi başlanmış fakat sonradan TB olmadığı anlaşılmış hastalardır
- **Tedavisi Devam Eden:** Tedavi başlangıcından **12 ay sonra** hastanın tedavisi sürüyorsa bu grupta ele alınır. Tedaviye neden devam ettiği kayıt edilmelidir

HASTANEDE TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNE BAŞLARKEN YAPILMASI GEREKENLER

Olgu tanımı
yapılır ve
tedavi rejimi
belirlenir

Hastaya
dosya açılır ve
bilgileri kayıt
edilir

Bakteriyolojik
tetkikleri
yapılır

Radyolojik
tetkikleri
yapılır

Laboratuvar
testleri yapılır

Hekim
hastaya
bilgi/eğitim
verir

Hastanın
telefon ve
adres bilgileri
alınır

Hastanın
bildirimi
yapılır



BİLDİRİM ZORUNLU BULAĞICI HASTALIKLAR BİLDİRİM FORMU
(U. Hıfzıssıhha Kanunu Mad. 57-64)

Sayfa : 1 / 1

BİLDİRİM YAPAN KURUM

İLİ : BURSA
İLÇESİ : NİLÜFER
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK
KURUM ADI : UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
HASTANESİ

BİLDİRİM YAPAN KİŞİ

ADI :
SOYADI :
ÜNVANI : Göğüs Hastalıkları

HASTANIN KİMLİK BİLGİLERİ	
T.C. KİMLİK NO	
ADI	
SOYADI	
BABA ADI	
CİNSİYETİ	
DOĞUM TARİHİ	
DOĞUM YERİ	
MESLEĞİ	

KAYITLI İKAMET ADRESİ	
İL	BURSA
İLÇE	
BUCAK	
KÖY	
MAHALLE	
CSBM (Cd. Sk. Blv. Meyd.)	
DIŞ KAPI NO	
İÇ KAPI NO	

HASTALIK DURUMU	
HASTALIĞIN ADI	AKCIĞER TÜBERKÜLOZU, KÜLTÜRLÜ YA DA KÜLTÜRSÜZ BALGAM MİKROSKOPISI İLE KANITLANMIŞ
HASTALIĞIN KODU	A15.0
VAKA TİPİ	<input type="checkbox"/> Şüpheli Vaka <input type="checkbox"/> Olası Vaka <input checked="" type="checkbox"/> Kesin Vaka
BELİRTİLERİN BAŞLAMA TARİHİ :	
VAKA DURUMU	<input checked="" type="checkbox"/> Sağ <input type="checkbox"/> Ölü

BEYAN ADRESİ	
ADRES TİPİ	
İL	
İLÇE	
BUCAK	
KÖY	
MAHALLE	
CSBM (Cd. Sk. Blv. Meyd.)	
DIŞ KAPI NO	
İÇ KAPI NO	
İRTİBAT TELEFONU	

Tüberküloz Bildirim Formu

İMZA

TEDAVİ KARARININ VERİLMESİ VE TEDAVİ UYGULANMASI



Hastaneye Yatırılarak Tedavisi Gereken Hastalar

- İlerlemiş hastalığı olan, genel durumda bozulma olan
- Menenjit tüberkülozu olan
- Önemli hemoptizisi olan
- Diyabeti kontrol altında olmayan



Hastaneye Yatırılarak Tedavisi Gereken Hastalar

- KRY veya kronik karaciğer hastalığı olan
- İlaç allerjisi, ilaca bağlı hepatit, ilaç yan etkileri görülen hasta
- Yatış gerektiren ek hastalığı olan
- Tanı kesinleştirilmesi gereken şüpheli vakalar
- Evsiz, bakım gerektiren hastalar

Hastanede İzolasyon Önlemleri

- Tüberküloz hastası kapıları kapalı tutulan bir izolasyon odasına alınmalı
- Odadan havalandırma yöntemi ile alınan hava UV olan kanaldan ya da HEPA filtreden geçtikten sonra dışarıya ya da aynı ortama verilmeli
- Negatif basınçlı havalandırma sistemi yoksa, pencereler olabildiğince açık tutulmalı
- Hastaların odadan çıkarken cerrahi maske takarak çıkmaları sağlanmalı

TB Hastasının Hastaneye Sevkinde Dikkat Edilmesi Gereken Konular

- Hasta toplu taşıma araçlarına binmemeli
- Hastaya cerrahi maske takılmalı
- Hasta dışındaki kişilere ve sağlık personeline FFP2/FFP3 solunum maskesi takılarak iki bölümlü hasta nakil aracı ile taşınmalı

TB Hastasının Hastaneye Sevkinde Dikkat Edilmesi Gereken Konular

- Tıbbi durum gerektirdiğinde hasta ambulansla nakil edilmeli
- Hasta nakil aracı temin edilemediği durumlarda özel araçla taşınabilir
- Nakil sonrası ambulans veya özel araç havalandırıldıktan sonra rutin dezenfeksiyon işlemleri yapılır

TB Hastasının Hastaneye Sevkinde Dikkat Edilmesi Gereken Konular

- Hasta; ayrıntılı epikriz ve ekleri, dispanserden sevkli ise dispanser formları ve İDT raporunun fotokopileri ile birlikte gönderilmeli
- Yayma pozitif hastaların **izolasyon** açısından ambulansla sevk edilmeli
- Acil hastalar **stabil** hale gelince sevk işlemleri yapılmalı

Tüberküloz Tedavisinin Sürdürülmesi

- TB tedavisi, hem hasta için hem de toplum sağlığı için yarar sağlamaktadır
- Bu nedenle, hastanın tedavi uyumunu sağlamak önemlidir ve tedaviyi başarı ile tamamlamak sağlık çalışanlarının ve sağlık sisteminin görevi ve sorumluluğudur

Doğrudan Gözetimli Tedavi

- TB hastasının ilaçlarının her dozunu bir gözetmen eşliğinde içmesi ve bu durumun kaydedilmesi esasına dayanan bir tedavi şeklidir
- Her hastaya; hastanın yaşadığı yer, çalışma durumu, sosyal durumu ve benzeri özellikleri dikkate alınarak özel bir tedavi planlaması yapılır



Doğrudan Gözetimli Tedavi

- Hastanede DGT uygulaması zorunludur
- Tedaviyi uygulayan gözetmen hasta ilaçlarını içerken başında durarak ilaçları içtiğinden emin olur
- Hasta ilacı içince, hasta ve gözetmen DGT formunu imzalar
- Klinik sorumlu hekimi, DGT uygulamasının kaliteli şekilde yürütülmesini sağlar ve denetler

Knowledge about anti-tuberculosis treatment among nurses at tuberculosis clinics

Neriman Yükseltürk , Leyla Dinc

- Hemşireler Doğrudan Gözlem Terapi Stratejisi ve anti-tüberküloz ilaçların uygulanmasında birincil sorumludur
- Bu çalışmanın amacı tüberküloz kliniklerinde çalışan hemşirelerin anti-TB tedavisi hakkındaki bilgilerini değerlendirmek
- Genel puanlar değerlendirildiğinde %77'si iyi puan almıştı ancak anti-TB ilaçların etkileri ve yan etkileri konusunda bilgi eksikliği vardı
- TB karşıtı ilaçların yan etkileri ve diğer ilaçlarla olası etkileşimleri ile özel klinik durumlarda TB tedavisine özel vurgu yapılarak **sürekli eğitime ihtiyaç** duyulduğunu göstermektedir

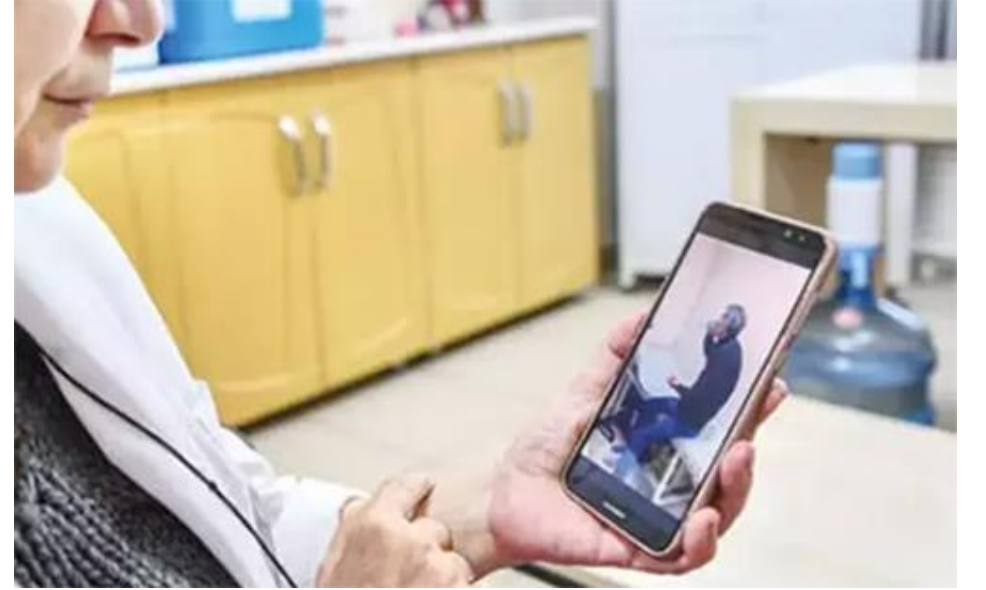
Verem Savaşı Dispanserinde DGT Uygulaması

Ayaktan tedavi sırasında VSD hekiminin görevleri:

- Hasta ile gözetim planının yapılması
- Gözetim yapacak kişinin belirlenmesi
- DGT gözetmeninin eğitimini sağlamak
- Hastanın ilaçlarının, gözetmene ulaştırılmasını sağlamak

Video Gözetimli Tedavi

- Hastanın ilacını içerken bir sağlık çalışanına görüntülü bağlanması veya ilaç içmesini kaydedip video yollamasıdır
- İlaçları içtikten sonra kısa bir süre bağlantının sürdürülmesi, hastanın ilaç içtiğinden emin olmak için gereklidir



Dgt Paketi

- Hastanın bir aylık ilaçları içerir
- Bir seferde içilecek ilaçlar bir poşete konulur
- Paketin üzerine hastanın adı ve soyadı, ilaçların adları ve dozları yazılır
- Bu paket, DGT gözetmenine verilir



Dgt Gözetmeni

- Hastanın her doz ilacını düzenli olarak içmesini gözlemler ve kayıt altına alır
- Hastanın yaşadığı sorunları ve ilaç yan etkilerini de izler
- İlaçlar DGT gözetmeninde durur hastaya verilmez
- DGT gözetmeninin bir sağlık çalışanı olması için çaba gösterilir

DGT Uygulamasında Öncelikli Kabul Edilmesi Gereken Hastalar

- Yayma pozitif hastalar
- Kültür konversiyonu gecikenler (başlangıç dönemi sonrasında kültür+)
- Tedavi başarısızlığı olanlar
- Nüks, takip dışı kalıp dönen hastalar
- RD/ÇİD/YİD TB
- Madde bağımlılığı (bugünkü ya da geçmişteki)
- Aralıklı (intermittan) ilaç içirme zorunluluğu olanlar

DGT Uygulamasında Öncelikli Kabul Edilmesi Gereken Hastalar

- HIV enfeksiyonu olan hastalar
- Tedaviye uyumsuzluk gösteren hastalar
- Akli, duygusal ya da fiziksel engelli olma
- Cezaevi, ıslahevi ya da uzun dönemli bakım kurumunda yaşayanlar, evsiz hastalar
- Yaşlılar (>64 yaş)
- Göçmen, mülteci, sığınmacı vb. kişiler

Tedaviye Uyumu Artırmada Kolaylıklar

- Gözetimli tedavinin hasta için en uygun yer ve saatte verilmesi
- Hatırlatıcı sistemler ve kaçırılan randevuların takibi
- Hizmet alan kişilerin dilini konuşan klinik personel
- TB hizmetini diğer durumlara yönelik hizmetlerle entegre etmek

Tedavide Kontrol Muayeneleri

- Hastanın ilaçlarını düzenli içip içmediği kontrol edilir
- DGT formları kontrol edilir
- Hastanın başlangıçtaki yakınmalarının ne kadar gerilediği, yeni gelişen yakınmalarının olup olmadığı, ilaç yan etkisi görülüp görülmediği sorgulanır

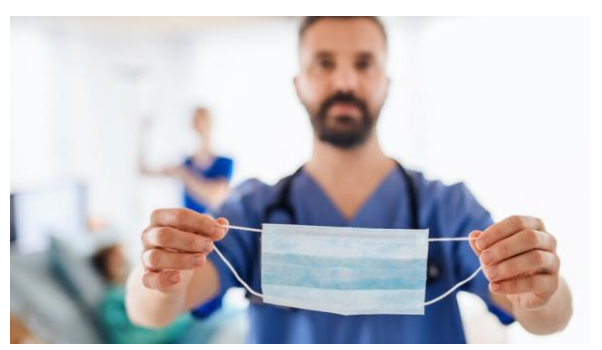
Tedavide Kontrol Muayeneleri

- Görme netliği ve renkli görmede sorun olup olmadığı sorulur, kaydedilir
- Hastaya fizik muayene yapılarak, bulgularında değişiklik olup olmadığı değerlendirilir
- Mümkünse hastaya akciğer grafisi çekilir ve dosyasına kayıt edilir

Bakteriyolojik Takip

- İdealde her kontrolde (her ay) tercihen 2-3 balgam bakılmalıdır
- Peş peşe iki kez bakteriyolojik negatiflik sağlanana kadar her ay yapılması uygundur
- Her balgam tetkikinde yayma ve kültür yapılması gereklidir

Bulaştırıcılığın Sona Ermesi



Yayma negatif hastalar için 1 ve 2 , yayma pozitif hastalar için 1, 2 ve 3 maddeleri gerçekleştiğinde bulaştırıcılığın sona erdiği kabul edilir.

1. Etkili tedaviyi en az 3 hafta alması
2. Semptomlarda azalma olması
3. En az 8 saat ara ile ve en az biri sabah alınan 3 ayrı balgamın negatif olması zorunludur

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR



Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

1. Seçenek ilaçlar

- İzoniyazid
- Rifampisin
- Pirazinamid
- Etambutol
- Streptomisin

Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

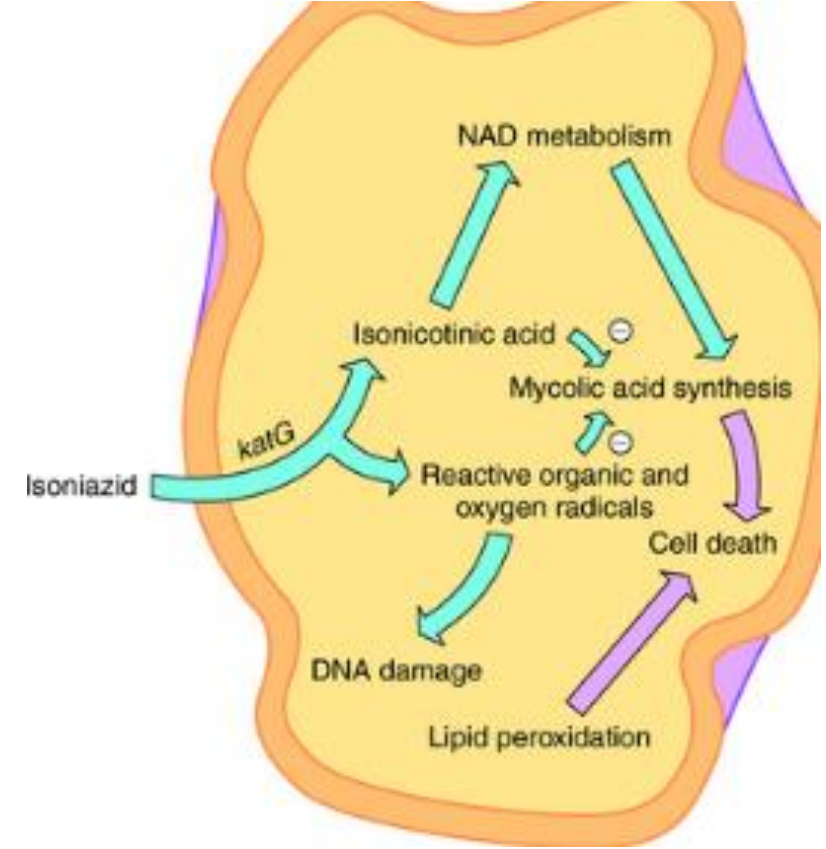
Dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılan 2. seçenek ilaçlar

- Kanamisin
- Amikasin
- Kapreomisin
- Etionamid
- Sikloserin
- Ofloksasin
- Moksifloksasin
- Levofloksasin
- Linezolid
- Klofazimin
- Sikloserin
- Bedakulin

1. Seçenek İlaçların Etki Mekanizmaları

İzoniiazid

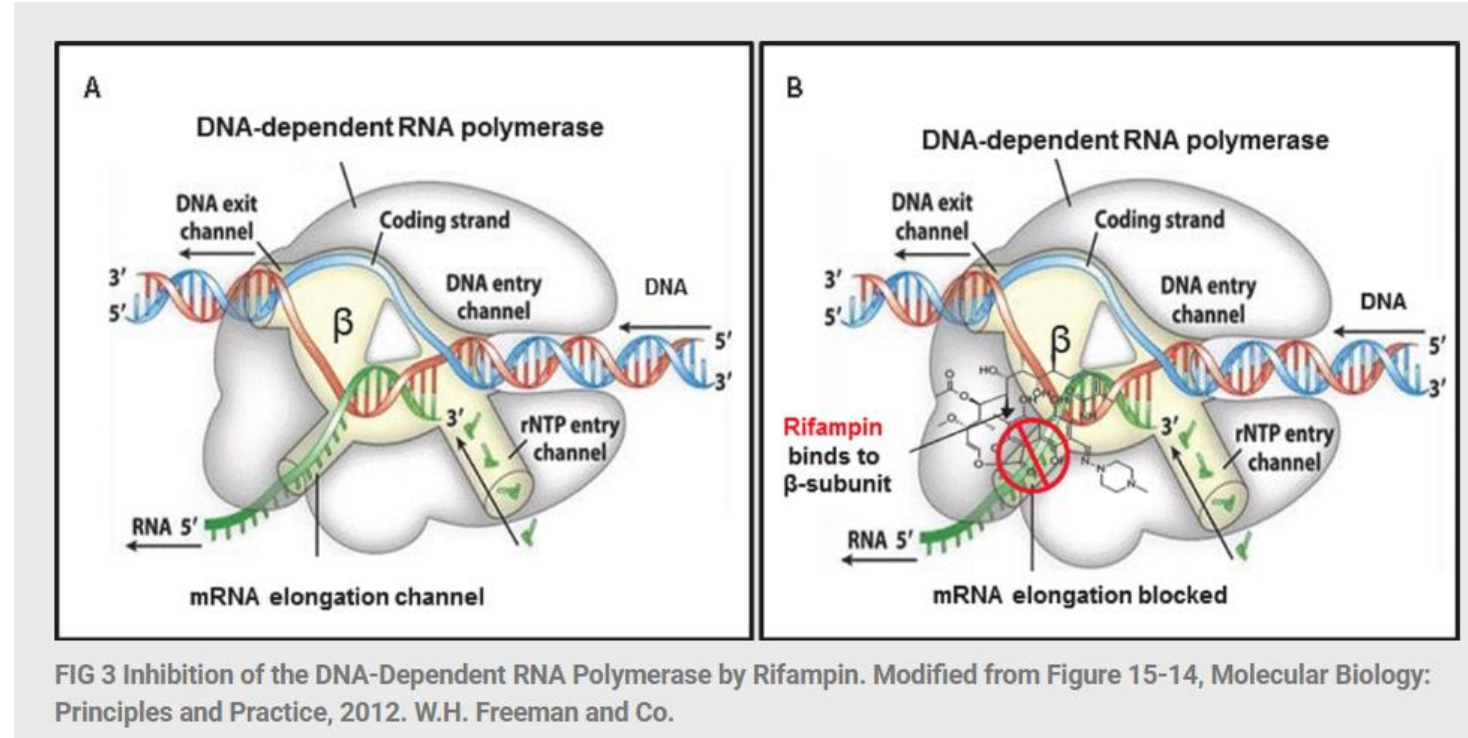
- Bakteriyel hücre duvarının temel bir bileşeni olan mikotik asitlerin sentezini inhibe eder
- Aktif olarak çoğalan hücre içi ve hücre dışı *Mycobacterium tuberculosis* organizmalarına karşı bakterisidaldir



1. Seçenek İlaçların Etki Mekanizmaları

Rifampisin

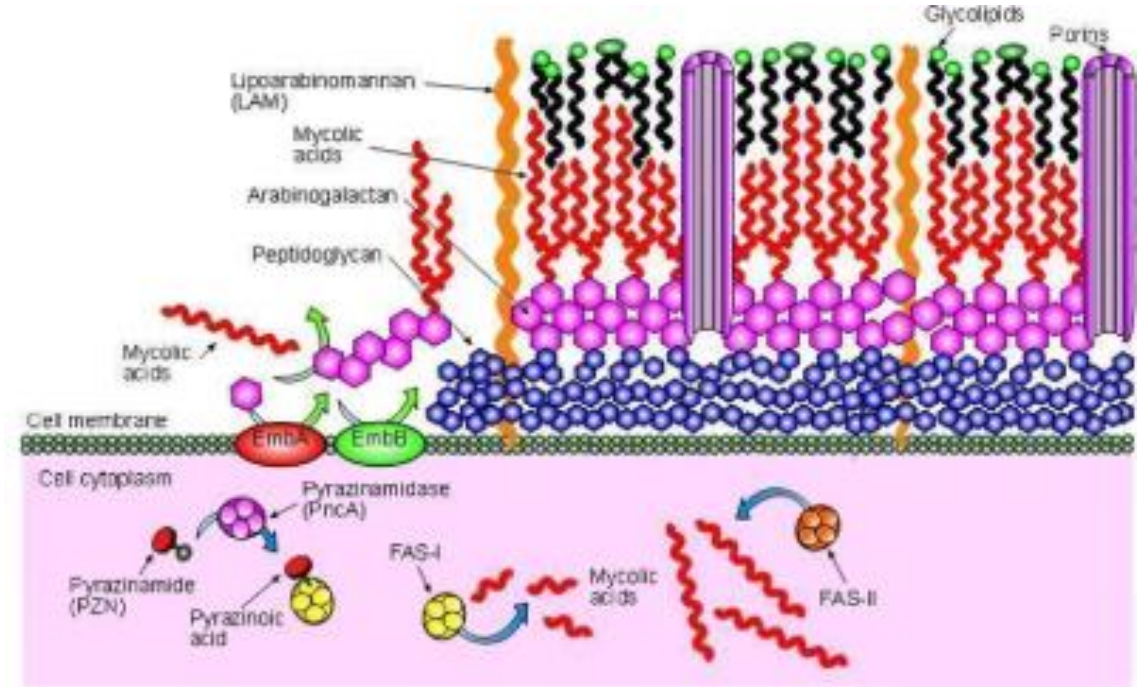
- DNA'ya bağımlı RNA polimerazın beta alt birimine bağlanarak bakteriyel RNA sentezini engeller ve RNA transkripsiyonunu bloke eder. Sterilize edici etkisi en kuvvetli ilaç



1. Seçenek İlaçların Etki Mekanizmaları

Pirazinamid

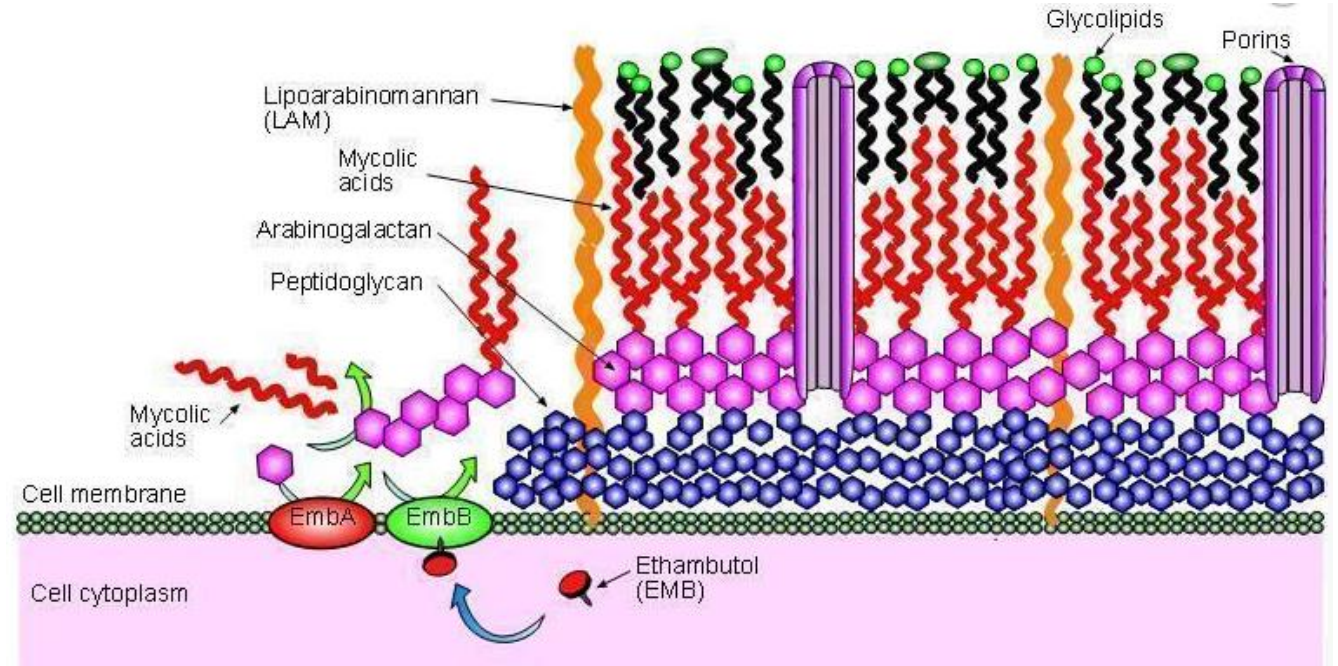
- Nikotinamidin sentetik bir analogudur. Mikobakterilerin duyarlı suşlarında çevrenin pH'ını düşüren pirazinoik aside dönüştürülür; kesin etki mekanizması henüz açıklanmamıştır



1. Seçenek İlaçların Etki Mekanizmaları

Etambutol

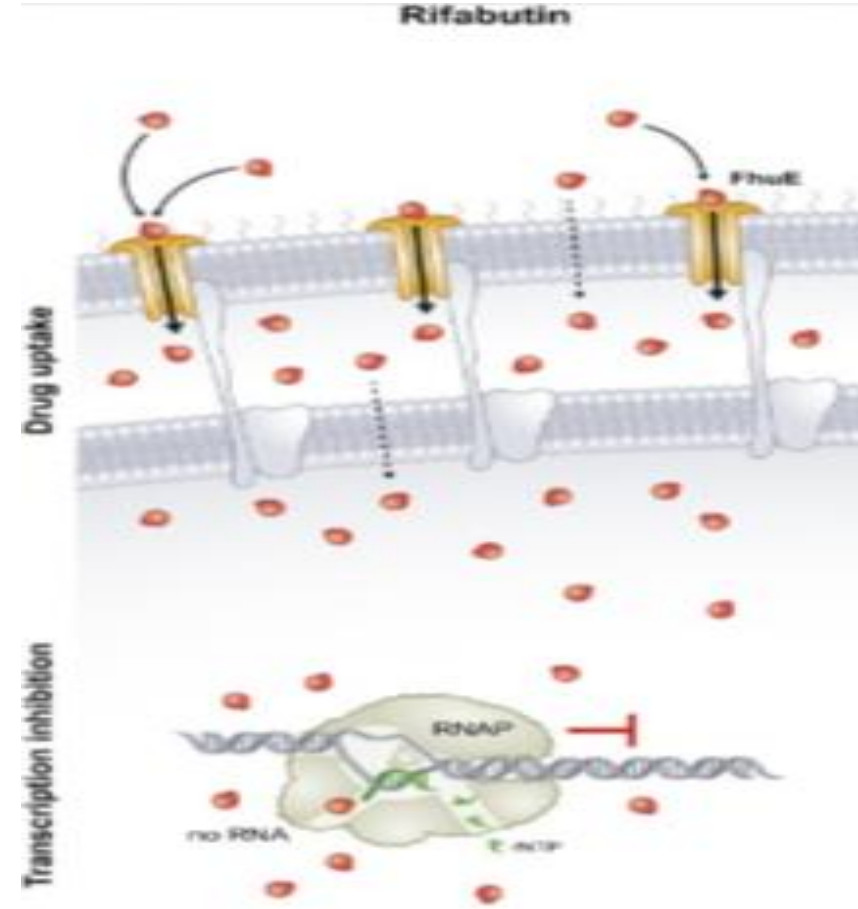
- Sadece *M. tuberculosis*, *M. bovis* ve diğer bazı mikobakterilere etkilidir. Arabinozil transferazı inhibe ederek mikobakteriyel hücre duvarı sentezinin bozulmasına neden olur



1. Seçenek İlaçların Etki Mekanizmaları

Rifabutin

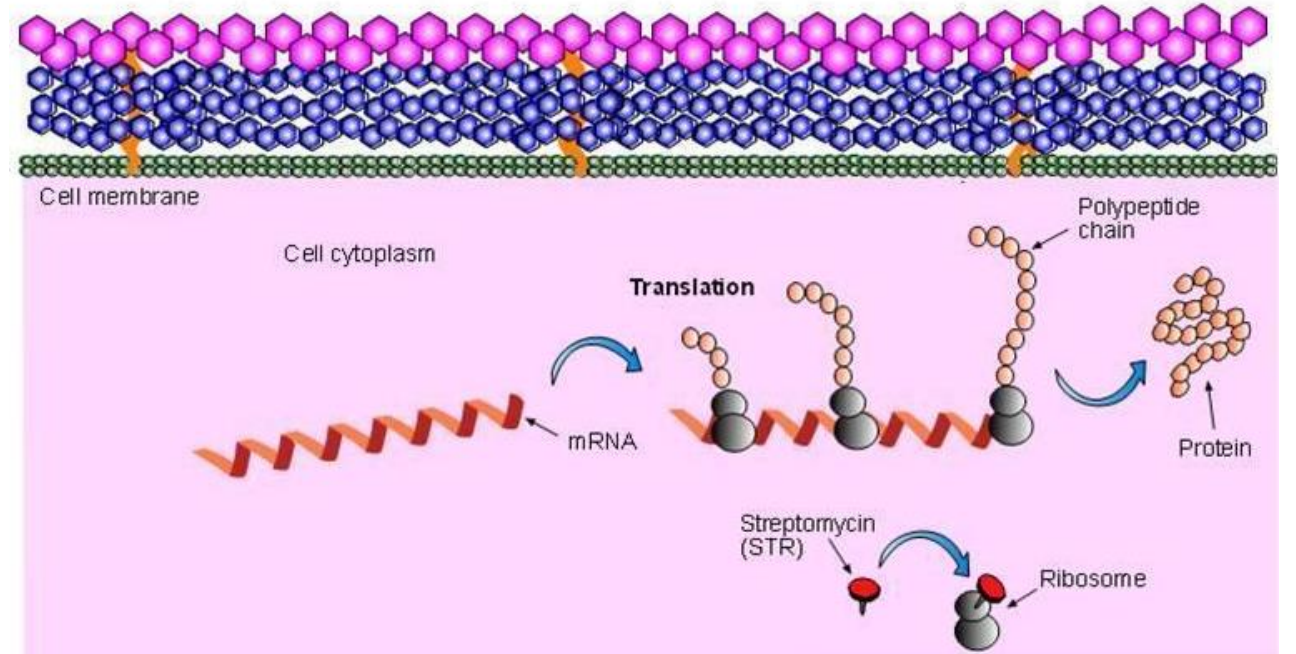
- Zincir başlangıcını engelleyen beta alt biriminde DNA'ya bağımlı RNA polimerazı engeller



1. Seçenek İlaçların Etki Mekanizmaları

Streptomisin

- Bakteriyel protein sentezini doğrudan 30S ribozomal alt birimlere bağlanarak inhibe eder ve protein zincirinde hatalı peptit dizisinin oluşmasına neden olur



İlaç Dozları

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

Başlangıç Dönemi

- 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

İdame Dönemi

- Bu dönemde sterilizasyon gerçekleştirilir. Yani, zaman zaman aktivasyon gösteren, aralıklı çoğalan basiller temizlenir
- Yeni olgularda 4 ay sürer
- Özel durumlarda 7-10 ay olabilir

İdame Dönemi

TB ilaçlarının birlikte ve yeterli süre kullanımı ile;

- TB basilleri erken bakterisidal aktivite ile hızlıca öldürülür böylece hastalık şiddeti hafifletilir, hasta ölümleri önlenir ve hastalığın bulaşı durdurulur
- Tedavi sırasında ilaç direnci gelişimi önlenir

BAŞLANGIÇ DÖNEMİ TEDAVİ İLAÇLARI*

H

İzoniyazid 300mg tablet



R

Rifampisin 300 mg kapsül
(Toplam 600 mg)



E

Etambutol 500 mg tablet
(Toplam 1500 mg)



Z

Pirazinamid 500 mg tablet
(Toplam 2000 mg)



İDAME DÖNEMİ TEDAVİ İLAÇLARI*

H

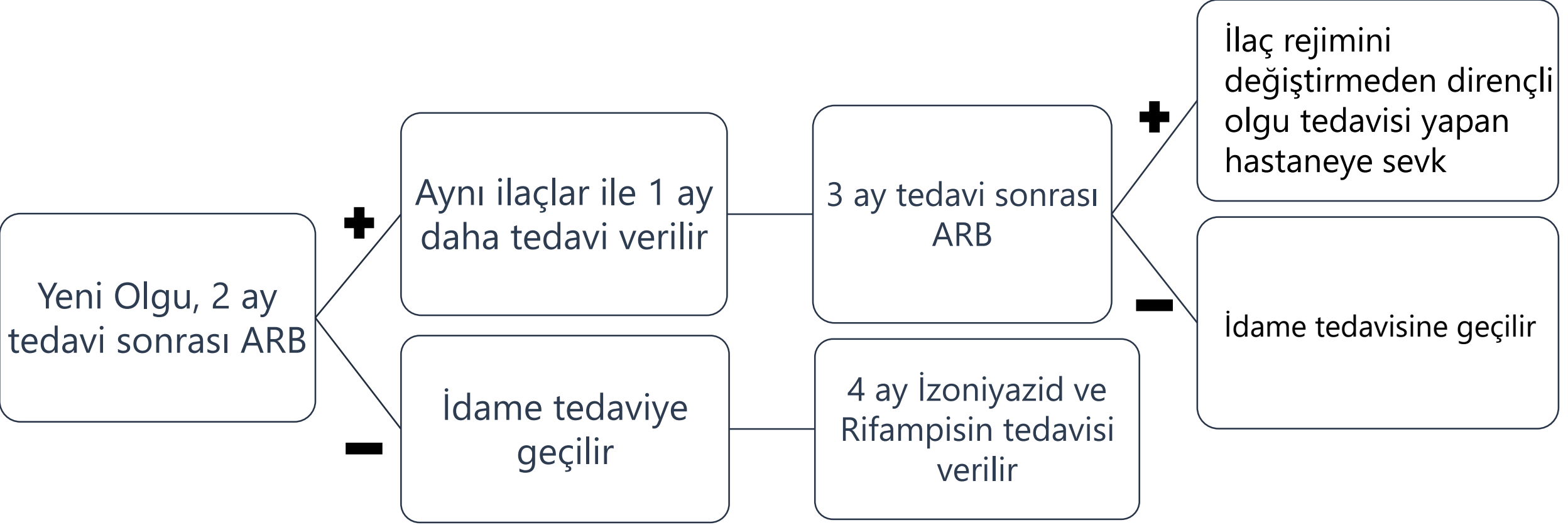
İzoniyazid 300mg tablet



R

Rifampisin 300 mg kapsül
(Toplam 600 mg)





Birinci Seçenek İlaçlarla Standart Tedavide Değişiklik Yapılması Gereken Durumlar

- İlaç yan etkileri ya da hastanın ilaca tahammülünün olmaması nedeniyle ilaç kesilmesi gerekirse
- İDT sonuçlarına göre değişiklik gerekirse
- Kullanılmakta olan rejimdeki ilaçlardan biri ya da birkaçı temin edilemediği durumda tedavi rejimi yeterli olması için

Tedavide Değişiklik Gereken Durumlarda Nelere Dikkat Edilmelidir?

- İlaç değişikliği gereken durumlarda, oluşturulan rejim kür sağlayıcı ve nüks gelişimini önleyici olmalıdır
- İlaç etkileşimi nedeniyle RİF kullanılmadığı durumlarda rifabutın kullanılabilir

TEDAVİDE YAN ETKİLERE YAKLAŞIM



Yan Etkilere Yaklaşım

- **Minör Yan Etkiler:** Tedavinin kesilmesini gerektirmezler fakat hastanın tedaviyi kesmesine sebep olabilecekleri için önemli yan etkilerdir
- **Majör Yan Etkiler:** İlacın geçici ya da sürekli şekilde kesilmesine, hastanın hastane yatışına, hayati tehlikeye sebep olabilecek yan etkilerdir

Minör Yan Etkiler

- **Deri reaksiyonları:** Tüm TB ilaçları deri reaksiyonlarına neden olabilir. İNH ve RİF'e bağlı eksfoliyatif dermatit dışında kalan deri reaksiyonları genellikle antihistaminiklerle geçebilir. Rifampisine bağlı trombositopenilerde peteşiler görülebilir
- **Periferik Nöropati:** İNH'a bağlı nörolojik yan etkiler ayaklarda yanma, çorap ve eldiven tarzı uyuşukluk şeklinde görülür
- **Peroral (ağız çevresi) uyuşukluk:** Streptomisine bağlı olabilir

Minör Yan Etkiler

- **Kanda ürik asit düzeyi yükselmesi:** Pirazinamide bağlı olarak gelişir. Ciddi semptom olursa antiinflamatuvar verilebilir (üst sınır 6,2 mg/dL)
- **Artralji:** Pirazinamide bağlı olarak görülür. Genellikle tedavisiz geriler



Minör Yan Etkiler

- **RİF'e bağlı grip-benzeri tablo:** Ateş, titreme, baş ağrısı, kemik ağrısı gibi semptomlar görülebilir. RİF alımından 1-2 saat sonra başlayıp, 8 saate kadar sürebilir
- **Vücut sıvılarının kırmızı/turuncu olması:** Rifampisine bağlı olarak görülür. Tehlikesizdir, hastaya daha öncesinde bilgi verilmesi gerekir



Majör Yan Etkiler

- **Hipersensitivite (aşırıduyarlılık) reaksiyonları:**
 - En sık görülen klinik bulguları döküntü ve ateştir
 - Lokal ya da yaygın (sistemik) olarak görülebilir
 - En sık Streptomisin, para-amino salisilik asit ve thiasetazon ile olur



Hipersensitivite

- RİF ve PZM ile de görülebilir
- Ekstremitelerden çok gövdeyi tutar
- Döküntü genellikle eritamatöz ve kaşıntılıdır, maküler ya da papüler olabilir.
- Stevens-Johnson Sendromu görülebilir

TB İlaçlarına Karşı Gelişen Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarında Sorumlu İlacı Saptamak İçin Uygulanan Yaklaşım

GÜN	İLAÇ VE DOZU
1	İNH 50mg
2	İNH 300mg
3	İNH 300mg + RiF 150 mg
4	İNH 300mg + RiF 300 mg
5	İNH 300mg + RiF 600mg
6	İNH 300mg + RiF 600mg + PZA 250mg
7	İNH 300mg + RiF 600mg + PZA 500mg
8	İNH 300mg + RiF 600mg + PZA 2000mg
9	İNH 300mg + RiF 600mg + PZA 2000mg + E 250mg
10	İNH 300mg + RiF 600mg + PZA 2000mg + E 500mg
11	İNH 300mg + RiF 600mg + PZA 2000mg + E 1500mg
12	HRZE tam doz

Treatment and management of hypersensitivity reactions developed against anti-tuberculosis drug

Zeynep Yegin Katran ¹, Ismet Bulut ¹, Aylin Babalik ², Metin Keren ¹

- En sık görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları,
 - ürtikeri de içeren Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonudur
 - makulopapüler ilaç döküntüsü de dahil olmak üzere Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonları takip eder
- **Tip I** aşırı duyarlılıktan sorumlu en yaygın etkenin **pirazinamid**,
- **Tip IV** aşırı duyarlılıktan sorumlu en yaygın etken ise **rifampisin**

Treatment and management of hypersensitivity reactions developed against anti-tuberculosis drug

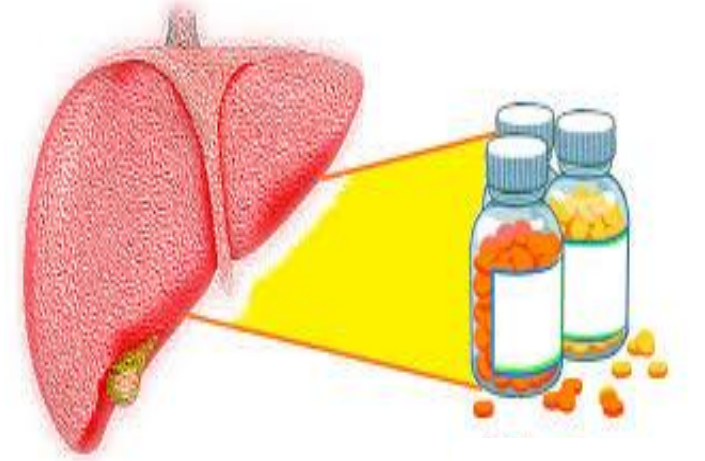
Zeynep Yegin Katran ¹, Ismet Bulut ¹, Aysin Babalik ², Metin Keren ¹

- Sorumlu ilacın tanımlanabildiği 52 hastanın 11'inde **(%21,1) çoklu ilaç alerjisi** gözlenmiştir
- Aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastalarda tanı testleri yapılması ve pozitif ajanı sona bırakarak tüm ilaçların desensitizasyon süreciyle uygulanması, hasta uyumu ve tedavinin başarısı için esastır

Majör Yan Etkiler:

- **Hepatotoksisite:**

- Hastanede tedavi edilmesi önerilir
- En sık hepatotoksik yan etki görülen ilaçlar İNH, PZA ve RİF'dir



Hepatotoksisite

- Hepatotoksisitede tedavinin kesilmesi gereken durumlar:
 - Semptom olsun olmasın transaminaz değerlerinin normalin üst sınır değerinin **5 katını** aşması
 - **Hepatit semptomu** olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırınının **3 katını** aşması durumlarında ya da
 - **Bilirubin** değerinin **1,5mg/dl** üzerine çıkması

Hepatotoksisite

- Hastanın tedavisi kesildikten sonra karaciğer fonksiyonları normal değerlere ya da bazı olgularda normalin iki katının altına düşünce **aynı ilaçlara aynı dozlarla tekrar** başlanır
- Hepatotoksisite sonrası **ikinci** kez tedaviye başlandığında tekrar hepatotoksisite görülen hastalarda **hepatotoksik olmayan bir tedavi rejimi** başlanır

Hepatotoksik olmayan rejim

- Ethambutol, Streptomisin, Moksifloksasin, Sikloserin

Transaminaz ve Bilirubin normale dönünce

- Önce RİF eklenir
- 10 gün içinde KCFT normal olursa SM veya CYC çıkar, artarsa RİF kesilerek önceki tedavi devam edilir.

İkinci olarak İNH eklenir

- 10 gün içinde KCFT normal olursa SM veya CYC çıkar, artarsa İNH kesilerek önceki tedavi devam edilir.

Hepatotoksisite

İNH ve RİF
hepatotoksisitesi
olmazsa



HRE+Moksifloksasin ile 9ay tedavi

İNH ile
hepatotoksite olur,
RİF le olmazsa



RE+Moksifloksasin+CYC veya SM 9-12
ay tedavi

Hepatotoksisite

RİF ile
hepatotoksite olur,
İNH olmazsa



HES+Moksifloksasin 18 ay tedavi

Hem İNH, hem RİF
hepatotoksik olursa



ES+Moksifloksasin+CYC kültür negatif
olduktan sonra 18ay

Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment

Aylin Babalık ¹, Hülya Arda, Nadi Bakırcı, Sinem Ağca, Korkmaz Oruç, Sule Kızıltaş, Gülgün Cetintaş, Haluk C Çalışır

- Bu vaka-kontrol çalışmasında ,
- Hepatotoksisite gelişenlerin %76.4 (n= 81)'ünde antitüberküloz ilaçlara karaciğer enzimleri normale döndükten sonra devam edildi. Tekrarlayan hepatotoksisitede, basamaklı antitüberküloz tedavisine sorumlu ilacı çıkararak, devam tedavisi tekrardan başlandı
- Hepatotoksisitenin uygun şekilde yönetilmesinin, birinci basamak ilaçların dışlanması ve ikinci basamak ilaçların rolüyle mümkün olduğu gösterilmiştir

Majör Yan Etkiler:

- **Baş dönmesi (vertigo, nistagmus) ve işitme kaybı:**
 - Streptomisine bağlı vestibüler hasar ile olabilir
 - İlacı kesilip, bir kulak burun boğaz hastalıkları uzmanına danışılmalıdır
- **Hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok ve trombositopenik purpura:**
 - RİF'e bağlı olarak ortaya çıkar
 - RİF kesilir ve hastaya bir daha verilmez

Clinical standards for the management of adverse effects during treatment for TB

- TB tedavisine başlayan her kişiye, tedavi öncesinde ve sırasında yan etkiler hakkında danışmanlık yapılmalıdır
- Her kişi, yan etki riskini artırabilecek faktörler ve gelişen yan etki durumlarında dikkatlice değerlendirilmeli
- Her kişi, yan etki ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için uygun bakımı almalıdır

Clinical standards for the management of adverse effects during treatment for TB

- TB tedavisine başlayan ve ciddi bir yan etki görülen her kişiye, aktif ilaç güvenliği izlemesini içeren standart bir protokole göre TB ilaçlarına yeniden başlanmalıdır
- Tüm yeni TB ilaçları ve rejimlerinin aktif yan etkileri izlenmeli ve raporlanmalıdır
- Aktif yan etki izlenmesi ile belirlenen bilgi eksiklikleri klinik araştırmalar yoluyla sistematik olarak ele alınmalıdır

TÜBERKÜLOZDA TEDAVİYE EK YAKLAŞIMLAR



Tüberkülozda Tedaviye Ek Yaklaşımlar

- **Tüberküloz tedavisinde kortikosteroid kullanımı:**
 - Sıklıkla akciğer dışı tüberküloz tedavisinde gerekli
 - Günlük 0,5-2 mg/kg prednizolon 4-6 hafta verilebilir
 - Daha sonra düşme şeması ile azaltılarak kesilir



Tüberkülozda Tedaviye Ek Yaklaşımlar

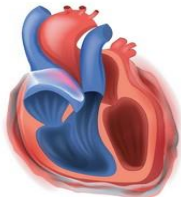
- **Tüberküloz perikarditinde kortikosteroid kullanımı:**

- Fazla miktarda perikard sıvısı varlığında
- Erken konstriksiyon bulguları varlığında
- Tamponad geliyorsa ya da benzer enflamatuvar yanıtın fazla olduğu durumlarda kullanılabilir

PERICARDITIS



a healthy pericardium



pericarditis

©Artemida-psy/Adobe Stock

Tüberkülozda Tedaviye Ek Yaklaşımlar

- **TB menenjitinde kortikosteroid kullanımı:**
 - Üç döneminde de nörolojik sekelleri azalttığı gösterilmiştir
 - Erken verildiğinde etkisi daha belirgindir
 - Özellikle üçüncü evredeki menenjitlerde yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir
- **TB ilaçlarına aşırı duyarlılık olması durumunda kortikosteroidler kullanılabilir.**

Tüberkülozda Cerrahi Tedavi Endikasyonları:

- ÇİD/YİD-TB hastasında, uygun tedavi rejimi varlığında, tıbbi tedaviye ek olarak, cerrahi tedavi yapılabilir
- Konstriktif perikarditte önerilir
- Pott hastalığında, fiksasyon endikasyonu varsa veya spinal kord basısı olursa TB tıbbi tedavisine ek olarak cerrahi düşünülebilir
- Tıbbi tedavi ile kontrol edilemeyen masif hemoptizide ve ciddi sekel lezyonlarda cerrahi düşünülür

ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ



Gebe Hastalarda Tüberküloz Tedavisi

- Yeni olgu TB tanısı olan gebelerde önerilen tedavi rejimi;
 - **2 ay HRZE / 4 ay HR**, piridoksin 10 mg/gün
- Pirazinamid verilemediği durumlarda HRE ile 9 ay tedavi planı yapılır
- Streptomisin kullanımı kontrendikedir



Emziren Hastalarda Tüberküloz Tedavisi

- HRZE ilaçları kullanılabilir
- Bebeğe toksik ya da koruyucu etkileri yoktur
- Tedavi altında annenin bebeğe bulaştırıcılığı teorik olarak 2 hafta kabul edilebilir

Oral Kontraseptif Kullanan Hastalarda Tüberküloz Tedavisi

- RİF'in oral kontraseptiflerin etkisini azaltması sebebiyle ya başka bir korunma yöntemi seçilmesi ya da östrojeni yüksek oral kontraseptif seçeneklerinin kullanması gerekir



Kanıtlanmış Karaciğer Hastalığı olan Hastalarda Tüberküloz Tedavisi

Tedaviye başlarken karaciğer rezervi iyi (albumin, kolesterol, protrombin zamanı normal) ve karaciğer transaminazları normalin 3 katından az olan hastalar



Yakın KCFT takibi ile;

- 2 ay HRZE
- 4 ay HR

Kanıtlanmış Karaciğer Hastalığı olan Hastalarda Tüberküloz Tedavisi

Karaciğer rezervi iyi olmayan (albümin, kolesterol, protrombin zamanı anormal) hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir

2 hepatotoksik ilaçla;

- 2 ay HRE / 7 ay HR
- 2 ay HRES / 6 ay HR
 - 6–9 ay RZE

1 hepatotoksik ilaçla;

- 2 ay HES
- 10 ay HE

Hepatotoksik ilaç olmadan;

- 18-24 ay ES + kinolon + sikloserin

Böbrek Yetmezliği olan Hastalarda Tüberküloz Tedavisi

- Kreatinin klirensi $> 30\text{ml/dk}$ üzerinde ise
 - 2 ay HRZE
 - 4 ay HR tedavisi başlanır
- Kreatinin klirensi $< 30\text{ml/dk}$ 'dan az ve **hemodiyaliz alan** hastalarda
 - 2 ay günlük HR, haftada 3 gün ZE tedavisi başlanır
 - 4 ay HR ile devam edilir.



Silikotüberkülozda Tedavi

- Silikozlu hastada yeni radyolojik bulgular, kavite, öksürük, ateş, terleme, zayıflama, iştahsızlık ve halsizlik gibi tüberküloz bulgu ve semptomları görülürse silikotüberküloz düşünölmelidir
- Önerilen tedavi → 2 ay HRZE / 7 ay HR

İlaçların Birinin Veya Bir Kaçının Kullanılmadığı Durumlar

Kullanılmayan İlaç	Gerekçe	Tedavi Önerisi
H	6 aylık tedavi yeterli değildir. 9-12 aylık tedaviler önerilir	2 ay RZES/7 ay RE
E	6 aylık tedavi yeterli kabul edilir	2 ay HRZS/ 4 ay HR
Z	Sterilizan aktivite eksiktir	2 ay HRSE /7 ay HR
R, RZ	Tedavinin temel ilacıdır, önem taşır	Dirençli TB merkezine sevk

Solid Organ Nakli Ve Tüberküloz

- Solid organ nakli olan hastalarda tüberküloz insidansı 20-74 kat fazla ve TB ilişkili mortalite %40 daha yüksek bulunmuştur
- Nakil öncesi dönemde aday hastalar aktif ve latent tüberküloz varlığı açısından değerlendirilir
- **Nakil sonrası tüberküloz:** İlk yılda daha sık görülür. Daha çok akciğerlerde görülmekle birlikte akciğer dışı TB ve/veya dissemine TB şeklinde de karşımıza çıkabilir

Solid Organ Nakli Ve Tüberküloz

- Nakil öncesi alıcıda TB tanısı konulursa, nakil tedavi tamamlanınca yapılır
- Nakil sonrası organ reddini önlemeye yönelik kullanılan bağışıklığı baskılayıcı ilaçların kan düzeyi TB tedavisi sırasında azalır
- Bu ilaçların dozları artırılmalıdır ya da ilaç etkileşimine yol açan tüberküloz ilacı yerine uygun ilaç seçilmelidir

Solid Organ Nakli Ve Tüberküloz

- **Solid Organ Nakli hastalarda LTBE tedavisi:**
 - Tüberküloz tanı ve tedavi rehberindeki latent tüberküloz tedavi rejimlerine uygun olarak yapılır
 - İlaç yan etkileri açısından aylık takip önerilir
 - Hasta **1 ay tedavi** aldıktan sonra nakil yapılabilir
 - Nakil sonrası LTBE tedavisi devam edilir



Tuberculosis in Solid-Organ Transplant Recipients in Turkey: Meta-Analysis From the Tuberculosis Study Group of Turkish Transplantation Society, Solid Organ Transplantation Infections

Vildan Avkan-Oguz¹, Füsün Öner-Eyüboğlu, Tuba Turunç, Gülden Ersöz, Yasemin Tezer-Tekçe, Seniha Şenbayrak, Tond Sot-Tb Study Group

- Solid **organ nakil alıcılarının %3,2'sine TB teşhisi** konduğunu
- Transplantasyon öncesi risk değerlendirmesinin yetersiz uygulandığı
- Ek olarak, her merkezin farklı klinik ve takip prosedürlerinin varlığı
- Tüberküloz vakalarının %33,8'i pulmoner, %14,2'si pulmoner ve ekstrapulmoner, %27'si milier ve %25'i en fazla 2 organı içeren ekstrapulmoner tüberküloz vakalarıydı
- Bu çalışma transplantasyon öncesi TB risk değerlendirmesinin, tanının, standart bir tedavinin ve bir takip rejiminin önemini vurgulamıştır

Tedavisini Aksatan Hasta



- İki aydan kısa süre ile ara vermiş yeni hastalar için başlangıçtaki olgu sınıflaması içinde tedaviye devam edilir
- İki ay ya da daha fazla süre tedaviye ara veren yeni hastaların tedavisi sonlandırılır, "takip dışı kalan" olarak sınıflandırılır ve dosyasına kayıt edilir
- Hasta ile tekrar iletişime geçilince, "takip dışı kalıp dönen" hasta olarak uygun tedavi başlanır

TEDAVİNİN SONLANDIRILMASI



Tedavinin Sonlandırılması

- Kullanılan tedavi rejimine ve hastanın bulgularına göre planlanan tedavi süresi boyunca hasta ilaçlarını kullandığı zaman, bakteriyolojik, klinik iyileşme ile hastanın tedavisi sonlandırılır
- Tedavi süresi sonunda hastanın klinik, radyolojik ve bakteriyolojik incelemesi yapılır, hasta dosyasına yazılır
- Hastanın tedavisi sonlandırılırken akciğer filmi çekilmelidir

Tedavi Sonuularının Raporlanmasında Kullanılan Tanımlar

- **Kür:** Bakteriyolojik tanı konulmuş TB hastasında, klinik ve radyolojik iyileşme ve birisi tedavinin idame döneminde, diğeri tedavinin tamamlandığı ayda olmak üzere iki kez yayma ve kültür negatifliğinin gösterilmesidir

Tedavi Sonuçlarının Raporlanmasında Kullanılan Tanımlar

- **Tedaviyi Tamamlama:** Öngörölen tedaviyi süresi içinde tamamlayan olguda tedavinin idame dönemi ya da sonunda balgam incelemesi yapılmadığı durumlarda, klinik ve radyolojik bulguları ile başarılı kabul edilerek tedavinin sonlandırılmasıdır

Tedavi Sonuçlarının Raporlanmasında Kullanılan Tanımlar

- **Tedavi Başarısızlığı:** Tedavisinin 5.ayı ve sonrasında hastanın yayma ve kültür pozitifliğinin saptanmasıdır. Pozitiflik ya tedavi süresince devam edebilir ya da negatifleşir ve yeniden pozitifleşir
- Nüks ya da takip dışı kalıp dönen hastalarda 5. ayda yayma ya da kültür pozitifliği tedavi başarısızlığı kabul edilir
- **Nakil Giden:** Hastanın başka bir dispanser bölgesine gitmesi nedeniyle tedavi sonuçların bilinmemesi durumudur

Takip Dışı Kalıp Döner Olgu Ve Nüks Olgu

Rifampisin duyarlı ise yeni olguda uygulanan tedavi başlanır

- Rif direnci için moleküler test yapılamazsa, HRZES başlanır ve İDT sonucuna göre tedavi rejimi yeniden belirlenir
- İDT sonucu elde edilemezse, tedavi 2HRZES/ 1HRZE/5HRE şeklinde tamamlanır

TEDAVİDE GELECEK

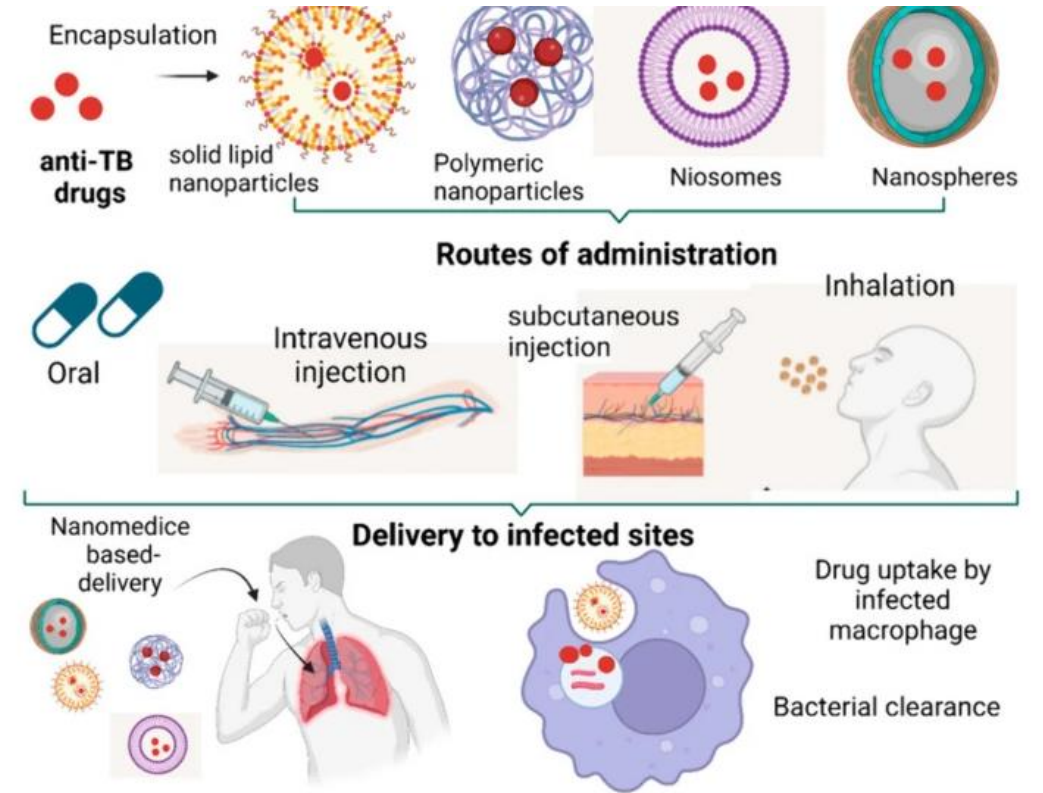


Nano-Medicine for Treatment of Tuberculosis, Promising Approaches Against Antimicrobial Resistance

- Nano ilaç tedavileri benzeri yaklaşımlar, zararlı yan etkileri azaltma ve hastaların prognozlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir
- Nanoteknolojinin, oral tüberküloz ilaçları için solunum yardımcı maddeleri üretmek amacıyla uygulanabilir bir seçenek sunduğu ortaya çıktı
- Nanoboyut ilaçlar çözünürlüğünü arttırmaya ve daha uzun süreli bir salım profili elde etmeye yardımcı olur
- Akciğer birikimini değerlendirmek ve solunum sisteminden hızlı bir şekilde temizlenmesini önlemek önemli hedeflerdir

Nano-Medicine for Treatment of Tuberculosis, Promising Approaches Against Antimicrobial Resistance

- Poli katı lipit nanopartikülleri, niozomlar ve doğal polimer aljinat gibi çok çeşitli polimerler araştırılmış
- Ek olarak, intravenöz, oral, subkutan ve inhalasyon gibi çok sayıda uygulama yolu NP'lerin uygulanması için doğrulanmış ve mevcut TB tedavi rejimine göre avantajlar gösterilmiş



Advanced drug delivery and therapeutic strategies for tuberculosis treatment

- Yeni ilaç dağıtım sistemleri vücutta hedef bölgeye ilaç iletimini optimize etmeye, ilaç emilimini en üst düzeye çıkarmaya ve istenmeyen yan etkileri en aza indirmeye, terapötik dozların azaltımına yardımcı olabilir
- Bu sistemlerde umut verici stratejiler **nanopartiküller, lipozomlar, mikroemülsiyonlar, niozomlar, dendrimerler ve sıvı kristallerdir**
- Uygun şekilde tasarlanan modeller ile uzun süreli ilaç salınımı sağlayan ucuz ve uygulanması kolay tedavi sistemleri geliştirilerek doz sıklığı azaltılabilir ve böylece hasta uyumu iyileştirilebilir

TEDAVİDE BAŞARI

Original Article

**Factors affecting successful treatment outcomes in pulmonary tuberculosis:
a single-center experience in Turkey, 2005–2011**

Aysun Sengul¹, Ulku Aka Akturk², Yusuf Aydemir³, Nurullah Kaya⁴, Nagihan Durmus Kocak², Fatma Turan Tasolar¹

- Türkiye'deki Kocaeli Verem Savaş Dispanseri'nde tedavi edilen yayma ve/veya kültür pozitif pulmoner TB'li hastaların tıbbi kayıtları incelendi
- Bakteriyolojik olarak doğrulanmış pulmoner TB'li 738 hastadan %92,6'si başarılı tedavi sonuçlarına sahipti. Başarısız sonuç alanların %3,9'ü tedaviyi reddetti, %2,4'si öldü ve %1,1'i tedavi başarısızlığı yaşadı
- Genç yaş, daha önce tedavi görmemiş olma, eşlik eden hastalık olmaması, ilaç direnci olmaması ve yüksek eğitim düzeyi, başarılı PTB tedavi sonucuyla önemli ölçüde ilişkili faktörlerdi
- Tedavi başarısını etkileyen faktörlerin bilinmesi, TB yönetiminde spesifik önlemlerin alınmasını sağlayarak tedavi başarısızlığını azaltmaya yardımcı olabilir

TEŞEKKÜRLER....

