ANKEM Derg 2008;22(Ek 2):82-85

AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ OLGULARINA YAKLAŞIMIMIZ NASIL OLMALI ?

Salih HOŞOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR
hosoglu@hotmail.com

ÖZET

Tüberküloz tüm organlara ve dokulara yerleşebilir. Akciğer dışı tüberküloz (ADT) olgularında tanı konulması için uygun örneklerin alınarak aside dirençli boyama ve kültürlerinin yapılması gerekmektedir. ADT olgularında tedavi yaklaşımı akciğer tüberkülozunun tedavisine benzer. Majör ilaçlara direnç bilinmiyor ya da kuvvetle muhtemel değilse tedavi rejimlerinde başlangıç fazı (iki ay) ve idame fazı (altı ay) şeklinde iki aşamalı bir tedavi rejimi vardır. Başlangıç fazında dört majör ilaç (INH, RIF, PZR ve EMB) ve idame tedavisinde RIF ve INH kullanılarak tedavi 6-9 aya tamamlanır.

İlaç direnci ya da hastanın tolere edememesinden dolayı alternatif bir rejim gerekebilir. INH kullanılamıyorsa, RIF, PZR ve EMB kullanılan altı aylık bir tedavi rejimi INH içeren tedavilere benzer etkinliktedir. Bir alternatif olarak RIF ve EMB'nin 12 ay boyunca kullanıldığı ve başlangıç fazında ek olarak iki aylık PZR tedavisi içeren rejim önerilebilir. Eğer RIF kullanılamıyorsa, başlangıçta iki ay süreyle PZR içeren, INH ve EMB'nin en az 12-18 ay kullanıldığı bir rejim uygulanmalıdır.

ADT formları içinde en ciddi olanı tüberküloz menenjittir. Tüberküloz menenjitte ve kemik-eklem tüberkülozunda 9-12 ay süreli tedavi yeterlidir. Diğer formlar genellikle altı aylık tedavi rejimleri ile tedavi edilmektedirler. Kortikosteroid kullanımı tüberküloz menenjit ve tüberküloz perikardit olgularında kuvvetle önerilmektedir. Gerektiği durumlarda cerrahi tedaviye başvurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: *akciğer dışı tüberküloz, EMB, INH, PZR, RIF*

SUMMARY

What is the Approach in Extra-pulmonary Tuberculosis ?

Tuberculosis can involve almost any organ or tissue in the body. To establish the diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis (EPT), appropriate specimens should be obtained for AFB staining, mycobacterial culture, and drug susceptibility testing. The treatment approach of EPT is similar to pulmonary tuberculosis. Unless the organisms are known or strongly suspected of being resistant to the major drugs, the treatment regimens should include two phases as initial phase (two months) and continuing phase (four-seven months). Four major drugs (INH, RIF, PZR and EMB) should be used in the initial phase and RIF and INH in the continuing phase.

In case of drug resistance or patient's intolerance alternative regimen may be required. When INH cannot be used or the organisms are resistant to INH, a 6-month regimen of RIF, PZA and EMB is nearly as efficacious as an INH-containing regimen. An alternative could be suggested as a 12-month regimen of RIF and EMB that it should include PZA for two months at the beginning. If RIF cannot be used, an 12 or 18-month regimen could be used with PZA treatment in the initial phase.

Tuberculous meningitis is the most serious among EPT forms. A 9 or 12-month regime is enough for tuberculous meningitis as well as bone and joint tuberculosis. A six-month regimen is enough for the remains of EPT forms. Corticosteroid use is strongly recommended in tuberculous meningitis and tuberculous pericarditis cases. Surgical involvement could be used if necessary.

Keywords: *EMB, extra-pulmonary tuberculosis, INH, PZR, RIF*

Tüberküloz tüm organ ve dokuları tutabilir. Akciğer dışı tüberküloz (ADT) olguları çocuklarda ve immun yetmezlikli olanlarda daha sıktır. Akciğer dışı tüberküloz olgularının tanısı için; kan, idrar, plevra, perikard, lenf nodu, kemik iliği, kemik, periton sıvısı, beyin omurilik sıvısı, periton biyopsi örneği, beyin dokusu gibi örnekler alınarak aside dirençli boyama ve mi-

kobakteri kültürü yapılmalıdır. Bakteri izolasyonu yapılabilirse ilaç duyarlılık testleri de yapılmalıdır. Örneklerin mikroskopik olarak negatif olması ve kültürde bakteri izole edilememesi tüberküloz tanısını ekarte ettirmez. Akciğer dışı tüberküloz tedavisine cevabın değerlendirilmesinde kültür tekrarı her zaman yapılamayabilir. Bu yüzden tedaviye cevabı değerlendirmede klinik ve radyolojik bulgular önem kazanır[1,2].

Akciğer dışı tüberküloz tedavisinde genel prensipler

Akciğer tüberkülozunun tedavi esasları ADT için de geçerlidir. Şayet hasta daha önce tedavi almamış ve etkenin major dört ilaca (INH, RIF, PZA ve EMB) duyarlı olduğu biliniyor ya da kuvvetle tahmin ediliyorsa klasik tedavi rejimlerinden biri kullanılmalıdır. Çocuklardaki tüberküloz tedavisinde, bazı durumlarda EMB'nin kullanılamaması dışında ciddi farklılık yoktur. Temelde majör ilaçların kullanımıyla 6-9 haftalık dört farklı tedavi rejimi uygulanmaktadır. Bu rejimlerin hepsinde başlangıç fazında iki ay süreyle dört majör ilaç, idame fazında 4-7 ay süreyle INH ve RIF kullanılmaktadır[1-4,9,10].

Altı aylık rejimler: En kısa tedavi rejimi 6 aydır. Rejim 1'de başlangıç fazında dört majör ilaç her gün verilmektedir. Rejim 2'de ise ilk iki hafta her gün, daha sonraki altı hafta boyunca haftada iki defa verilmektedir. Rejim 3'de başlangıçtaki iki haftada her gün verilirken daha sonraki altı hafta boyunca haftada üç defa verilmektedir. Klinik tecrübeler, haftada beş defa uygulamayla yedi defa uygulama arasında bir fark olmadığını göstermiştir. Başlangıçta dört ay boyunca tedavi rejiminde INH ve RIF olması zaruridir. Eğer başlangıç tedavisine PZA dahil edilemiyorsa ya da PZA'ya direnç varsa INH, RIF ve EMB iki ay süreyle verilmelidir. Daha sonraki yedi ay boyunca INH ve RIF verilmelidir. Bu tedavi Rejim 4 olarak kabul edilmektedir[1].

Dirençli olgulara yaklaşım ve alternatif rejimler: İlaç direnci ya da hastanın tolere edememesinden dolayı alternatif bir rejim gerekli olabilir. Rölaps, tedavi ile kültür negatif hale gelen hastanın tedavi kesildikten sonra tekrar pozitif hale gelmesidir. Rölaps her zaman ilaç direncini göstermez. Rölaps durumunda ilaç duyarlılıkları mutlaka tekrar test edilmelidir. Rölaps şüphesi olan hastanın mutlaka re-infeksiyon ihtimalinin ekarte edilmesi gereklidir. Tedaviye başlarken ilaç direnci dikkate alınarak tedavi planlaması yapılmalıdır. Tedavinin başarısız olması durumu ise dört aylık tedaviye rağmen kültür pozitifliğini ifade eder.

RIF ve INH direncinin birlikte bulunması multi-drug resistant (MDR) mikroorganizma olarak adlandırılır ve bu durum tedaviyi ciddi anlamda güçleştirir. Tek başına RIF direnci olması da önemli bir tedavi zorluğu oluşturabilir. Tek başına RIF direnci varsa başlangıç fazında PZA da içeren INH, EMB veya bunlara ilaveten bir florokinolonla tedavi verilmelidir. Bu tedavinin süresi 12-18 aya kadar çıkarılabilir. Sadece INH ya da INH + SM direnci olan durumlarda RIF, PZA, EMB ile minör ilaçlardan birinin kullanılması uygundur. Bu tedavinin süresi 12 aya kadar uzatılabilir. INH ve RIF direncinin birlikte olduğu durumlarda bir florokinolon ile birlikte PZA, EMB, bir aminoglikozid ve gerek görülürse ek bir alternatif ilaç (etionamid, sikloserin, para-aminosalisilik asid, klaritromisin, amoksisilin/klavulanat ve linezolid seçeneklerinden biri) verilmelidir. INH ve RIF direnci yanında majör ya da minör ilaçlardan bir ya da birkaçına da direnç varsa bu hastalarda etkin olan tüm majör ve en az iki minör ilaç ile tedavi edilmelidir[1,6,13].

Bir çalışmada, başlangıçta INH direnci olan hastalarda RIF ve PZA içeren dörtlü başlangıç tedavisi ve devamında dört ay boyunca RIF içeren idame tedavisinde rölaps oranı % 7 olarak bulunmuştur. Tamamen duyarlı suşların tedavisinde rölaps oranının % 4 kadar olduğu dikkate alınırsa iki rejim arasında anlamlı bir fark olmadığı görülecektir. Dirençli mikroorganizmaların yol açtığı infeksiyonlarda intermittan tedavi kullanılmamalıdır. Sadece parenteral ajanlar, ilk iki-üç aylık dönemden sonra, idame tedavisinde intermittan kullanılabilir.

Solunum kinolonlarının da tüberküloz tedavisinde yeri olduğu kesinlik kazanmış durumdadır ancak kullanım süreleri ve etki dere-

celeri tartışmalıdır. ADT tedavisinde aralıklı ilaç uygulaması yapılmasında bir sakınca yoktur[6,9].

Kortikosteroid tedavisinin destekleyici tedavi olarak verilmesi bazı ADT tiplerinde oldukça faydalıdır. Özellikle menenjit ve perikardit olgularında kullanılması bilimsel verilerle desteklenmektedir[5,7,8,13].

ADT klinik formlarına yaklaşım

Tüberküloz menenjit: En ağır seyirli tüberküloz formudur. Gelişen tedavi metotlarına rağmen yüksek mortalite ve sekeller ile seyretmektedir. HIV olgularındaki artış tüberküloz menenjit gelişme riskini artırmaktadır. İleri evrede tedaviye başlama mortalite ve sekel kalma riskini artırır. İki aylık başlangıç tedavisinde dört majör ilaç kullanılmalıdır. Hasta oral alamıyorsa, INH ve RIF ile birlikte diğer minör ilaçlardan üçünü içeren bir rejim düzenlenebilir. Duyarlı mikobakterilerin oluşturduğu infeksiyonlarda iki aylık dörtlü tedaviden sonra 7-10 ay süreyle RIF ve INH tedavisine devam edilmelidir. Tedavinin ilk aylarında tekrarlanan lumbal ponksiyonlarla beyin omurilik sıvısındaki değişiklikler takip edilmelidir.

Hangi tedavi rejiminin daha iyi olduğu konusunda ciddi görüş ayrılıkları bulunmaktadır. RIF içeren rejimlerin 6-9 ay uygulanmasının yeterli olduğunu savunan görüşler yanında iki yıla kadar tedaviye devam etmek gerektiğini söyleyenler de vardır. Kemoterapinin yanında kortikosteroid kullanılması artık tartışmasız kabul edilmektedir. Ancak bu konuda prospektif, randomize ve kontrollü olarak geniş kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır. En fazla fayda evre 2'deki hastalarda görülmektedir. Özellikle ilerleyen evrelerde mutlak olmak üzere bütün evrelerde steroid kullanılmalıdır. Başlangıçta deksametazon üç hafta boyunca (8-12 mg/kg dozunda) verilmeli, daha sonra da azaltılarak üç haftada kesilmelidir[1,11,12].

Dissemine ve miliyer tüberküloz: Birçok organa yerleşen tüberküloz olgularında altı aylık rejimlerden biri kâfi görülmektedir. Ancak dokuz aylık tedaviyi önerenler de vardır. Nefes darlığı gelişen miliyer tüberküloz olgularında steroid kullanımının faydalı olduğu söylenmektedir[1].

Lenf nodu tüberkülozu: Duyarlı mikroorganizmalarla oluşan tüberküloz lenfadenit olguları yukarıda yapılan tanımlara uygun olarak altı aylık bir rejimle tedavi edilmelidir. Mecbur kalınmadıkça lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılması önerilmez. Cerahat toplamış olan lenf nodlarının kendiliğinden drene olması beklenmeden ponksiyonla ya da insizyonla boşaltılması faydalı olabilir. Tüberküloz dışı mikobakterilerin de sıklıkla lenf nodu tüberkülozu yapabildiği hatırlanmalıdır[3,4].

Kemik ve eklem tüberkülozu: RIF içeren 6-9 aylık tedavilerin yeterli olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Tedavinin 9 ay olması önerilir. Antitüberküloz tedavinin yanında cerrahi olarak yapılan debridman veya odak temizliğinin tek başına medikal tedaviye bir üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir. Medikal tedaviye rağmen, sinir basısının düzelmediği ya da infeksiyonun devam ettiği durumlarda cerrahi tedavi faydalı olabilir.

Abdominal tüberküloz: Altı aylık tedavi rejimleri önerilmektedir. Kortikosteroidlerin kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur. Ancak steroid kullanımıyla daha az peritoneal yapışıklığın geliştiği düşünülmektedir.

Genitoüriner tüberküloz: Renal tüberkülozun primer tedavisi altı aylık bir rejimle tıbbi tedavi şeklinde olmalıdır. Üreteral obstrüksiyon, hidronefroz veya obstrüksiyona bağlı ilerleyici renal yetmezlik görülürse stentle renal drenaj veya nefrostomi yapılmalıdır. Steroid uygulamasının faydası tartışmalıdır. Pulmoner veya dissemine tüberküloz olgularında idrardan *Mycobacterium tuberculosis* izole edilmesi üriner bir patolojiyi göstermez.

Perikardiyal tüberküloz: Perikardiyal tüberkülozda altı aylık tedavi rejimi tavsiye edilmektedir. İlk üç aylık dönemde kortikosteroid tedavisi de eklenmelidir. Prednizolon uygulaması klinik iyileşmenin hızlanması, perikardiyedektomi ihtiyacının ve mortalite riskinin azaltılabilmesi için gereklidir. Prednizolon kullanılması perikardiyal efüzyon gelişmesini ve perikardiyosentez ihtiyacını azaltabilir. Erişkinlerde prednizon dört hafta boyunca 60 mg/gün veya eşdeğer prednizolon dozunda, daha sonraki

dört hafta 30 mg/gün, daha sonraki iki haftada 15 mg/gün ve son bir haftada ise 5 mg/gün şeklinde olmalıdır. Çocukluk çağında ise 1 mg/kg dozunda başlanarak azaltılmak suretiyle tedavi edilmelidir.

Plevral tüberküloz: Tavsiye edilen altı aylık bir tedavi rejimidir. Aynı zamanda altı hafta süreyle prednizolon tedavisi plevral kalınlaşmayı önlemede yararlıdır. Gerek görülürse efüzyon drene edilmelidir. Tüberküloz ampiyem tedavisinde antitüberküloz ilaç uygulaması yanında genellikle cerrahi olarak sıvının boşaltılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis, Am J Respir Crit Care Med 2003;167(4):603-62.
2. British Thoracic Society Research Committee: Six-months versus nine-months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: preliminary results, Respir Med 1992;86(1):15-9.
3. British Thoracic Society Research Committee: Short course chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: a controlled trial, BMJ 1985; 290(6475):1106-8.
4. Campbell IA, Ormerod LP, Friend PA, Jenkins R, Prescott J: Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes:final results, Respir Med 1993;87(8):621-3.
5. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S: Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature, Clin Infect Dis 1997;25(4):872-87.
6. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Tre´bucq A: Management of tuberculosis: a guide for low income countries. International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2000; 5th edition. www.iuatld. org/assets/images/Management-of-TB.
7. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA: Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis, Pediatr Infect Dis J 1991;10(3):179-83.
8. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC: Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: A double-blind, placebo controlled, randomized study, Chest 1988;94(6):1256-9.
9. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine: Controlled trial of short-course regimens of chemotherapy in the ambulatory treatment of spinal tuberculosis: results at three years of a study in Korea, J Bone Joint Surg Br 1993;75(2):240-8.
10. Rajeswari R, Balasubramanian R, Venkatesan P et al: Short-course chemotherapy in the treatment of Pott's paraplegia: report on five year follow-up, Int J Tuberc Lung Dis 1997;1(2):152-8.
11. World Health Organization: Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, World Health Organization, Geneva (1996). WHO/TB/96.199. www.who.int/gtb/publications
12. World Health Organization: Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, World Health Organization, Geneva (1996). WHO/TB/96.199. www.who.int/gtb/publications
13. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk M, van de BW: Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: A double-blind, placebo-controlled, randomized study, Chest 1996;110(2):333-8.