

12. İzoniazid'e Dirençli Olgularda Tüberküloz Tedavisi

Doç. Dr. Dilek KANMAZ

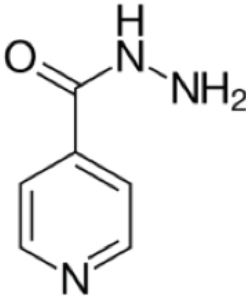
SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Tüberküloz (TB), halk sağlığı için halen bir tehdit olmaya devam etmektedir. İzoniazid (H) erken bakterisidal aktivitesi de göz önüne alındığında, TB tedavisinde önemli bir ilk seçenek ajandır. H direnci en sık görülen direnç paternidir. H'a karşı gelişen direnç tedavi başarısını düşürür ve rifampisin (R) gibi diğer birinci basamak ilaçlara direnç kazanma riskini, dolayısıyla çoklu ilaca dirençli (ÇİD) TB riskini artırır. 1970'lerde ve 1980'lerde yapılan çalışmalar, H dirençli vakalarda ilk basamak ilaçlarla tedavide yüksek başarı oranları gösterdi. Bizim ulusal tüberküloz ve tanı rehberimiz de INH direncinde (Hr) birinci basamak ilaçlarla tedaviyi önermektedir. Bununla birlikte, son veriler, yalnızca birinci basamak ilaçlarla tedavi edilen H'a dirençli TB hastalarında tedavi sonuçlarının kötü olduğunu göstermiştir. Son sistematik meta analizlere dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019'da ilaca dirençli TB ile ilgili bir kılavuz yayınladı. Temel önerileri, altı ay boyunca, R, Etambutol (E), Pirazinamid (Z), levofloksasin (Lfx) ile tedavi ve enjekte edilebilir ajanların eklenmemesidir. Kılavuz ayrıca, HRZE-Lfx rejimine başlamadan önce R'e direncin dışlanması önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, bu öneriler, randomize kontrollü çalışmalara değil gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Bu nedenle, H rezistansında optimal tedavi önerileri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tedavideki gelişmelere rağmen tüberküloz önemli bir halk sağlığı problemi olarak yerini korumaktadır. Her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vaka görülmekte ve tüberküloza bağlı 1.5 milyon ölüm olmaktadır (1). Genellikle INH olarak anılan izonikotinic asid hidrazid, mikobakteriyal katalaz-peroksidaz (Kat G) tarafından aktive edilen bir ön-ilaçtır (Şekil 1). Mikolik asit sentezini engelleyerek bakterisidal bir etki oluşturur. Bileşik Tip II mikolik asit sentezinde yer alan yağ asidi sentetaz sisteminde en az iki farklı hedef enzim bilinmektedir. Bu enzimler: Enoil açıl taşıyıcı protein redüktaz (InhA) ve beta-ketoaçıl-ACP sentaz (KasA) dır. Aktive olan ilaç, bu enzimlere bağlanarak mikolik asit sentezini engeller. H, ayrıca DNA, lipid, karbonhidrat ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) sentezini ve/veya metabolizmasını bozar. İzonikotinic asid hidrazid (H) birinci basamak tedavide

kullanılan erken bakterisidal etkinliği olan potent, güvenli bir ilaçtır. Hem aktif hem de latent tüberküloz tedavisinde nadiren de non tüberküloz mikobakteri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. H direnci (Hr), çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD) ve yaygın ilaç direnci (YİD) tanımlarında kullanılan bir parametredir (2). Tek başına veya diğer tüberküloz ilaçları ile beraber görülen H direnciantitüberküloz ilaçlar arasında en sık görülen direnç paternidir. Dünya genelinde tek başına H direnci, yeni vakalarda %7.1; daha önce tedavi görmüş vakalarda %7.9 olarak bildirilmiştir (1). Ülkemizde de izole H direnci %9.8 ile %33 arasında bildirilmiştir (3,4). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada tüberküloz insidensindeki azalmaya rağmen, H direncinde azalma olmadığı bildirilmiştir (5).

Şekil 1. İzoniazid molekülü.

4-Piridinkarboksilik asit hidrazit
(İzonikotidik asit hidrazit)

H sentetik bir bakterisidal ajandır. *Micobacterium tuberculosis complex* dışındaki mikroorganizmaların neredeyse tümüne etkisizdir (6). 1912 yılında iki Çek bilim adamı tarafından sentezlenen molekül 1952'den sonra tüberküloz tedavisinde kullanılmıştır (7,8). Bir niacin türevi olan nicotinamidin, iyonize radyasyonun kanser hastalarındaki zararlı etkilerine karşı kullanımı araştırılırken, aynı zamanda tüberkülozla enfekte olan hastaların lezyonlarının gerilediği görülmüş ve tüberküloz tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (9). İlk 24 saatte bakteriyostatik daha sonra ise bakterisidik etki gösterir.

Direnç Mekanizmaları

H direnç mekanizmaları başlıca dört yolla oluşur:

1. Kat G Geni tarafından kodlanan katalaz peroksidazın kaybı,
2. Inh A hedefli H'in aşırı ekspresyonu yada değişiklikleri,
3. NADH dehidrogenaz II aktivitesinin kaybı (ndh),
4. KasA'nın değişiklikleri ve aşırı salınımı.

Mikobakterilerde direnç kromozomlarda mutasyon ile gelişir (10). H direncinin en sık nedeni kat G mutasyonudur (11). Kat G geni 80 kilodalton ağırlığında 744 amino asitli bir proteini kodlar (7). Kat G enzimi katalaz/peroksidaz aktivitesi sergilemekle beraber peroksinitridaz ve NADH oksidaz aktiviteleri de sergiler. Peroksinitridaz aktiviteleri sayesinde bakterinin reaktif nitrojen metabolitlerini inaktive eder. Mikobakteride bulunan bu enzimin rolü konakçı fagositindeki NADP oksidaz tarafından üretilen peroksitleri nötralize etmektir (12). Dolayısıyla insan makrofajlarının oksidatif saldırısına karşı en etkili

savunma silahıdır. H öncü bir ilaç olup, Kat G tarafından aktive edilir. Duyarlı *M. tuberculosis* suşlarında MIC değeri 0.02-0.05 µg/mL'den düşüktür (13). H'a karşı direnç gelişen suşlarda katalaz aktivitesi düşer ve MIC değeri 50 µg/mL'ye kadar yükselir (14).

İzoniazid'in Etki Mekanizması

H, piridin ve hidrazid grublarını içerir (Şekil 1). Pasif diffüzyonla hücreye girince Kat G tarafından aktif metabolitlerine dönüştürülür. Reaktif metabolitler gerek NAD gerek NADP'ye irreversibl olarak bağlanırlar. H-NADP kompleksinin nükleik asit sentezini bozabileceği gösterilmiştir (12).

Kat G enzimi defektif olduğunda H'ı aktif metabolitlerine dönüştüremez. Kat G enzimi varlığında bakteri kendini oksidanlara karşı savunurken H'a karşı savunamaz. Kat G aktivitesini ortadan kaldıran bir mutasyon, bakterinin virulansını da ortadan kaldıracaktır. Kat G mutasyonlarında katalaz/peroksidaz aktivitesi düşer, ama tamamen ortadan kalkmaz. Kat G mutasyonlarında enzim düzeyi %30-40'a düşmekle beraber, mikroorganizmanın virulans göstermesi için yeterli düzeydedir (15). Kat G mutasyon sıklığı Rusya'da %91 iken, Türkiye'de %77 bulunmuştur (16). H dirençli suşların çoğunda Kat G 315 mutasyonu görülmektedir. Bu mutasyonda 315. kodondaki serin aminoasidinin yerini treonin aminoasidi almıştır. Bu durumda enzimin katalaz aktivitesi altı kat azalmakla birlikte peroksidaz aktivitesi yarı yarıya inmiştir (6).

İzoniazid'e Bağlı Mikolik Asit Sentezinin Bozulması

Mikolik asit mikobakteri hücre duvarında yer alan 70-90 karbonlu çok uzun zincirli bir lipiddir. H, mikolik asit sentezini bozduğu için, bakterinin aside olan direncini bozmaktadır. H tedavisi ile *Mycobacterium tuberculosis*'in asidorezistan boyanma özelliğini yitirdiği, 1953 yılında gözlenmiştir. Mikobakteride mikolik asit gibi yağ asitlerinin sentezi, açıl grubunu birbirlerine transfer ederek büyüten 4 enzimli bir döngüde gerçekleşmektedir. Bunlar sırasıyla enoil-ACP redüktaz → beta-ketoaçıl ACP sentaz → beta-ketoaçıl ACP redüktaz → beta hidroksi açıl ACP dehidrataz adlı enzimlerdir. Bu döngünün durması mikobakteri içinde uzun zincirli (24-26 karbonlu) doymuş yağ asitlerinin sitoplazmada birikmesine neden olmaktadır. H'in açıl piridin parçasının NADH'ye C4 pozisyonunda kovalan bağla bağlandığı in vitro olarak gösterilmiştir (6). Bu ikili kompleks ise enoil ACP (acyl carrier protein, açıl taşıyıcı protein) redüktaza (InhA genince kodlanır) sıkıca bağlanarak üçlü kompleks oluşturur. Bu mekanizma ile H kaynaklı

radikaller mikolik asit sentezini bozarlar. Kat G mutasyonlarından sonra H direncinin en sık sebebi inhA aşırı ekspresyonudur. H direnci gösteren suşların %15-35 kadarında inhA düzenleyici bölge mutasyonları saptanmaktadır (15). InhA protein ekspresyonunun artması, H açısından hedeflerin çoğalması anlamına geleceğinden yarışmalı bir mekanizma ile H direnci oluşmaktadır (6). InhA protein ürününün NAD'ın bağlandığı yerdeki aminoasit yapısının değişmesi H direnci kazandırabilmektedir (6). Bununla beraber Kat G mutasyonları yüksek düzeyde H direnci (MIC > 1 µg/mL) yaparken; InhA mutasyonları hafif derecede direnç oluşturmaktadır. Ancak InhA mutasyonu etiyonamide çapraz dirence neden olabilmektedir.

İzoniazid'in İnaktivasyonu

Nat geni tarafından üretilen arilamin-N-asetil transferaz enzimi, H molekülünü asetilasyon mekanizması ile inaktive etmektedir (17). Sitoplazmada bulunan arilamin-N-asetil transferaz enzimi, asetil koenzim A'dan aldığı asetil grubunu substrat olarak gördüğü bir moleküle yapıştırmaktadır. *Mycobacterium bovis*'de bu enzim hücre duvarı sentezinde de görevlidir. İnsanda bulunan NAT2 enzimi de H'ı inaktive etmektedir. Ancak H'ı yavaş asetile eden kişiler, H aracılı toksisiteye (nörotoksisite veya hepatotoksisite) daha eğilimlidirler. Bunun tersine hızlı asetile edenlerde ise, H dozu yetersiz kalabilir. Kafkas ırkına göre Japon ırkında hızlı asetile edici birey sıklığı daha fazladır (7).

İzoniazid İçin Diğer Direnç Mekanizmaları

Gram-negatif bakteriler ile kıyaslandığında mikobakteri hücre membranı suda çözünen bileşiklere karşı daha az geçirgendir. Mikobakteri hücre duvarında yer alan pompalar H dışında R, E, Streptomisin (S) gibi antibiyotikler hücre dışına atmaktadır (10). H direnci saptanmış bir klinik mikobakteri izolatında, H direncini sağlayacak bir gen mutasyonu yoksa, pompa genlerinin incelenmesi uygundur. Rezerpin veya verapamil gibi ajanlarla pompalar inhibe edilebilmektedir. Az bir kısım olguda inh A, ahp C, kasA, iniA, iniB, iniC, fad E genleri H direncinden sorumlu olabilir (11). Bu genler H tedavisi ile indüklenen genlerdir. R, H veya S'e maruz kalan *Mycobacterium tuberculosis*'de trisiklik asit döngüsündeki izositrat liyaz enzim ekspresyonları tetiklenir. Bu enzimi ekspresse etmeyen suşların antibiyotiklere 100 kat daha hassas oldukları ama antioksidan konulunca hassasiyetlerinin ortadan kalktığı görülmüştür (18).

Ulusal Tüberküloz ve Tanı Rehberi Hr'li hastalarda iki aylık HRZE tedavisi sonrası idamede HRE kullanılması ve tedavinin dokuz aya tamamlanmasını önermektedir (2). Ancak H direnci olan yeni vakalarda standart tedavi rejimlerinin uygulanması, yüksek tedavi başarısızlığına (%1-11), relapsa (%10-5) ve ilaç direncine (%8-0.3) neden olmaktadır (19).

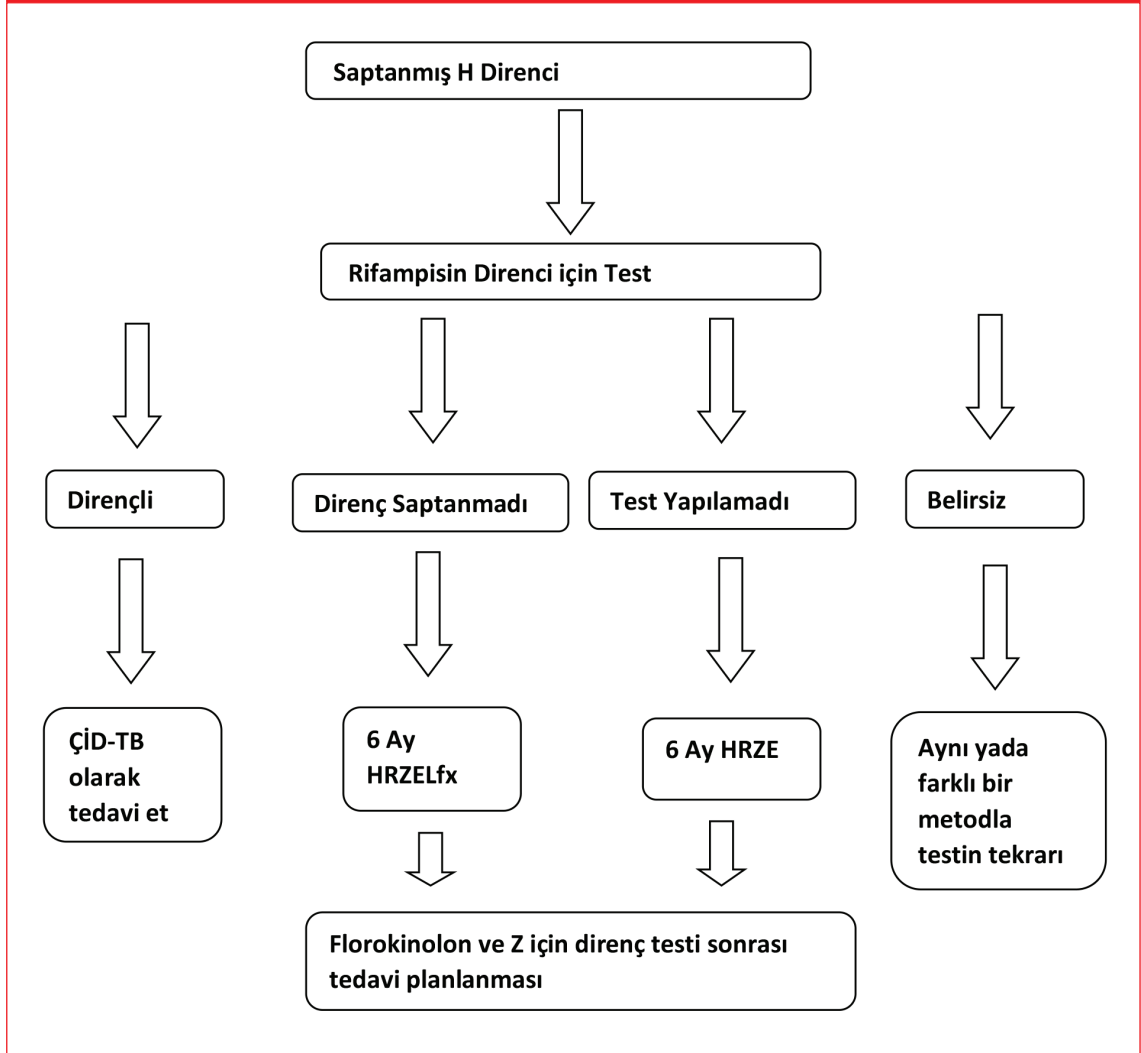
DSÖ, rifampisin direnci görülmeyen izole H direncinde tercihen florokinolonlara ve pirazinamide direnç testi yapılmasını tavsiye etmektedir, etambutol duyarlılığı için test yapılması ise önerilmez (20). Tedavi başlanmadan H direnci saptanan tüm hastalarda, hemen HRZE-Lfx tedavisi başlanır (Şekil 2). İzoniazidin dirence rağmen tedavi rejimine eklenmesinin nedeni invitro olarak dirençli olsa da tedavi sırasında etkili olma olasılığıdır. Eğer tedavi H direnci mevcut bir hastayla yakın temas sonucunda başlandıysa ve direnç testlerinde H direnci görülmediyse derhal rejim iki ay HRZE/4 ay HR olarak değiştirilir. Eğer tedavi başladıktan sonra H direnci saptanırsa hızlı moleküler testle rifampisin direnci bakılır, yada bakıldıysa tekrarlanır. Rifampisin direncinin saptanmaması durumunda, altı ay HRZE-Lfx tedavisi verilir. Tüberküloz tedavisinin genel amacı, tüm hastalarda relaps olmaksızın iyileşmeyi sağlamak, *M. tuberculosis*'in bulaşmasını ve ek ilaç direncinin kazanılmasını (veya amplifikasyonunu) önlemektir. Genel olarak izole H rezistansı ÇİD'den daha sık görülür. Tedavi başlamadan önce tüm hastalara H, R direnç testinin yapılması sağlanmalıdır (21).

Xpert MTB/R gibi hızlı moleküler testler tedaviye başlamak için önerilir. Rifampisin duyarlı hastalarda florokinolon direnci düşük bildirilmekle beraber, ulusal verilere göre hareket etmek daha doğrudur (22,23). Levofloksasin, çeşitli nedenlerle Hr-TB rejiminde ilk tercih edilen florokinolondur. Öncelikle, diğer florokinolonlara kıyasla daha iyi bir güvenlik profiline sahiptir ve gözden geçirilen çalışmalarda en sık kullanılan ilaçtır. İkinci olarak, levofloksasin, moksifloksasine kıyasla diğer ilaçlarla daha az bilinen ilaç etkileşimine sahiptir. Örneğin; moksifloksasinin plazma pik konsantrasyonu ve rifampisin ile kombine edildiğinde önemli ölçüde azalırken, levofloksasin için aynı etki bildirilmemiştir (24).

Hr-TB hastalarında, Levofloksasinin eklenmesi aşağıda belirtilen durumlarda önerilmez:

1. Lfx'e karşı bilinen veya şüphelenilen direnç,
2. Florokinolonlara karşı bilinen intolerans,

Şekil 2. Hr olgularda direnç testi sonuçları ile tedavi planlanması.



3. Uzamış QT aralığı için bilinen veya şüphelenilen risk,
4. Gebelik veya emzirme sırasında (mutlak bir kontrendikasyon değildir).

H direncinin doğrulanması geç geldiğinde (örneğin; tedavinin dördüncü veya beşinci ayı) bu noktada altı aylık HRZE-Lfx başlama kararı, hastanın klinik ve mikrobiyolojik durumuna göre verilir.

Levofloksasin toksisite veya direnç nedeniyle kullanılmıyorsa, hastaya alternatif olarak altı ay süreyle HRZE verilebilir. Levofloksasinin enjektabl bir ajanla değiştirilmesi önerilmez. Diğer ikinci basamak ilaçların tedavi etkinliği ile ilgili bilgi bulunmamaktadır (20).

İzoniazid eklenmesi: İzoniazid eklenmesinin hastalara fayda veya zarar verdiğini gösteren net bir ka-

nıt yoktur. Kat G ve İnH A mutasyonu yüksek seviye direnç olarak adlandırılır. Tek başına Kat G mutasyonunun olması da yüksek seviye dirençdir. Bu durumda H dozunun yükseltilmesi tedaviye katkı sağlamaz. İn vitro kanıtlar, spesifik inh A mutasyonları tespit edildiğinde (ve herhangi bir Kat G mutasyonunun yokluğunda), izoniazid dozunun artırılmasının muhtemelen etkili olacağını düşündürmektedir ki; bu nedenle günlük maksimum 15 mg/kg doza kadar ek izoniazid düşünülebilir. Daha yaygın olarak daha yüksek düzeyde direnç sağlayan Kat G mutasyonları durumunda, daha yüksek dozda bile izoniazid kullanımının etkili olma olasılığı daha düşüktür (25). Tedavi şemasında bölünmüş yada intermittant uygulama önerilmez. Levofloksasinde kiloya göre doz şeması önerilmektedir. Levofloksasinin anti-asitlerle birlikte alınması önerilmez. Süt ürünleri ile alınmasında ise sakınca yoktur (26).

Tedavi süresinin altı aydan fazla uzatılması:

Yaygın kaviter hastalığı olan veya negatif balgamı veya kültüre geçişi yavaş olan hastalarda düşünülebilir. Balgam ve kültür negatifleşmesi geciken hastalarda, rifampisine karşı ek direnç ve mümkünse florokinolonlara ve pirazinamide direnç açısından dikkatli izleme ve takip gerekir. Tüm hastalar klinik ve laboratuvar testlerle yakından gözlenmeli, pirazinamid'in uzun süreli kullanımında oluşabilecek yan etkiler nedeniyle, aylık ALT, AST değerlerine bakılmalı, özellikle çocuklar retrobulber nörit yönünden dikkatle izlenmelidir.

Ek ilaç dirençli (Çoklu ilaç Direnci) Hr-TB'si Olan Hastaları Nasıl Tedavi Edebilirim?

Tüm Hr-TB vakaları, tek başına izoniyazide dirençli olmayacaktır. Bazılarının ek ilaç direnci olabilir. Bu direnç hastaların bazılarında belgelenebilirken, birçoğunda tesbit edilemeyebilir. Çoğu çoklu ilaç direnci Hr + E veya Hr + S veya Hr + S + E veya Hr + Z gibi biçiminde görülebilir. DSÖ, bu durumda altı ay HREZ-Lfx ile tedavi önermektedir. Hr + Lfx direnci olan durumlarda ise altı ay HRZE ile tedavi önerilmektedir. Bununla birlikte Hr + Z + Lfx gibi üç ana ajana direnç olduğunda altı ay HREZ-Lfx ile tedavi relapsız iyileşmeyi sağlamak için yeterli olmayabilir. Rejimin geri kalan ilaçlarına karşı direnç gelişmesini önlemek için duruma göre karar verilmesi ve deneyimli bir klinisyene danışılması önerilir.

Ulusal Tüberküloz Rehberi Hr + S direncinde iki ay HRZE sonrası tedavinin HRE ile dokuz aya tamamlanmasını önerir. Hr + E direnci varsa H R Z S-kinolon başlanır; idamede HR-kinolon ile dokuz aya tamamlanır. Hr-Z direnci varsa R E S ve kinolon ile iki ay tedavi sonrası idame HRE, kinolon ile 10 aydır. Hr, E ve Z veya Hr, E ve Z ve S direnci varsa ilk iki-üç ay için R, kinolon ve oral ikinci seçenek ilaç ve parenteral ilaç; parenteral ilaç kesildikten sonra idame 9-12 ay önerilir.

İkinci basamak TB ilaçlarının kullanımının etkinliği ve güvenliği hakkında çok az kanıt vardır. Bu gibi durumlarda ilaç rejimine linezolid, etionamid ve sikloserin gibi ilaçlar eklenebilir. Bu ilaçlarla oluşturulan rejimde tedavi süresinin uzatılıp uzatılmamasının yararı bilinmemektedir. Bedaquilin ve delamanid ÇİD-TB de kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Bu nedenle Hr'de kullanılması önerilmez.

Çocuklarda ve hamilelerde öneriler: İzole Hr hastalarının sadece %2'sinin çocuk olması nedeniyle, bu grupla ilgili ayrı bir öngöründe bulunulması zordur. Ancak HRZE-Lfx rejimi çocuklarda da uygulanabilir.

Hamilelerde ve emziren annelerde Lfx kullanılması önerilmez.

Yaygın hastalığı olan hastalarda öneriler: Tedavi süresinin uzatılması için kesin kanıt bulunmasa da HRZE - Lfx'in altı aydan fazla uzatılması, belirlendiği gibi, yaygın hastalığı olan hastalar için bireysel bazda düşünülebilir. Üçüncü ayda veya sonrasında kaviter hastalık ve bakteriyolojik olarak yayma + saptanan vakalarda (kültür ve mikroskopi ile) süre uzatılabilir (27). Tedavinin uzatılması bazı vakalarda advers olaylara yol açabilir. Beşinci ayın sonunda yayma + saptanan vakalarda tedavi başarısızlığı düşünülmelidir.

HIV pozitif bireylerde öneriler: Antiretroviral tedavi alan (ART) ve almayan ilaca duyarlı HIV + TB hastalarında uzun süreli TB tedavisinin etkileri incelenmiştir (28). Bu vakalarda ART kullanmayan ve altı ay tedavi gören HIV + hastalarda, tedavisi dokuz aya kadar uzatılmış hastalara göre nüksün iki-dört kat fazla olduğu bildirilmiştir. Başlangıçta ART alan ilaca duyarlı TB hastalarında ise, rifampisin içeren rejimlerin altı aydan fazla uzatılmasının anlamlı bir yararı gösterilmemiştir (29). TB tedavisinin başlamasından sonraki sekiz hafta içinde ART tedavisine başlanması önerilir. Hr, HIV + hastalarda altı aylık HRZE-Lfx tedavisi önerilir.

Ekstrapulmoner hastalıkta tedavi önerileri: İzole H rezistansı olan ekstrapulmoner tüberkülozlu hastalar için veri bulunmamaktadır. Önerilen ilaç rejiminin bu hastalarda da etkili olması muhtemeldir. Bununla birlikte akciğer dışı TB hastalarının tedavisi, tedavi süresindeki bireysel değişikliklere ve gerektiğinde destekleyici bakıma karar vermek için enfeksiyon hastalıkları ve nörologlar gibi uygun uzmanlarla yakın işbirliği içinde tasarlanmalıdır.

H tedavisi tek dozda verilmelidir (Yüksek doz H tedavisi hariç). Levofloksasin dozu, kilosu 49 dan az olan hastalarda 750 mg, fazla olan hastalarda 1000 mg olarak hesaplanmalıdır. Levofloksasinin temin edilememesi durumunda genellikle ÇİD-TB rejimlerinde kullanılan moksifloksasin kullanılabilir. Yetişkinlerde moksifloksasin dozu 400 mg/gün'dür. Çocuklarda ise 7.5-10 mg/kg/gün'dür. Gatifloksasin de muhtemelen levofloksasinin yerini alabilir. Ancak kullanımında bilinen bir deneyim yoktur. Ofloksasin artık ikinci basamak bir TB ilacı kabul edilmemektedir. Rifampisin moksifloksasin metabolizmasını indükler. Benzer bir mekanizma gatifloksasin için de tanımlanmıştır. Rifampisinin, levofloksasin ile nasıl iletişime girdiği bilinmemekle beraber benzer bir etki levofloksasinde

de görülebilir. Ancak veri eksikliği nedeniyle doz değişikliği önerilmez.

DSÖ klavuzu farklı sürelerdeki HRZE tedavi rejimini yani altı aylık rejimlerle daha uzun süreli rejimleri karşılaştırmıştır. Ek olarak HRZE tedavi rejimleri alan Hr-TB hastalarının tedavi sonuçlarının bir florokinolon ilavesiyle ve S ilavesiyle iyileştirilip iyileştirilemeyeceği araştırılmıştır.

Altı aylık bir HRZE rejimi, altı aydan uzun süreli HRZE rejimine kıyasla daha yüksek bir tedavi başarısı olmasına sahiptir. Daha ileri analizler ise, altı ay REZ alan ve > 6 ay REZ rejimi alan hastaların tedavi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Altı aylık ve > 6 aylık HRZE rejimlerinin aralıklı doz uygulamasına ilişkin veriler çalışmalara dahil edilmediğinden, günlük rejimlere karşı, alternatif doz uygulamasının kullanımına ilişkin herhangi bir çıkarım yapılamamaktadır. HRZE rejiminde pirazinamid kullanım süresinin tedavi başarısı ile ilişkisi değerlendirildiğinde ve pirazinamid ile tedavinin üç aydan kısa tutulduğu durumlarda, tedaviye streptomisin ilavesiyle bile (aOR, 0.4;% 95 CI 0.2-0.7) daha kötü tedavi sonuçları saptanmıştır (20). Ayrıca, HRZE tedavisine S'nin eklenmesi ölüm oranlarında da azalma sağlamamıştır. Diğer enjekte edilebilir ajanların (örneğin; kanamisin, amikasin, kapreomisin) kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Florokinolon ve pirazinamid içeren rejimi dört aydan daha kısa süre alan 118 kişilik hasta grubundaki tedavi başarısı altı ay HRZE alan gruptan istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha yüksekti (20).

Rifampisin direnci altı ay HRZE rejimi alan hastalarda (%0.6); > 6 ay HRZE alan gruba göre daha yüksekti (%4.3). Bu gözlem, hasta seçiminden kaynaklanıyor olabilir. Tedavi süresi uzun olan grupta hastalığı yaygın (kaviter, bilateral, kalıcı yayma pozitifliği) hastaların daha fazla olması, direnç sonuçlarını etkilemiş olabilir. Ancak genel olarak örnek sayısı küçüktü ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (aOR, 0.2; %95CI0.02-1.70).

Latent tüberküloz enfeksiyonu için HR almak tek başına H profleksisine göre hepatotoksiteyi arttırır. Ancak HRE ve HRZE arasında hepatotoksite açısından bir fark olup olmadığı bilinmemektedir (20).

Hr-TB hastalarında tedavi başarı oranları, florokinolonların altı ay yada daha uzun süreli HRZE rejimlerine eklenmesi ile arttırmaktadır (aOR, 2.8;% 95 CI 1.1-7.3). HRZE alan hastaların tedavisine florokinolonların eklenmesi, ölümlerin sayısını azaltmıştır.

Levofloksasin kullanırken, pirazinamid dozunun azaltılması önerilmez. Ancak bu öneriler pirazinamidin altı ay kullanıldığı çalışmalarla 2HRZE/4HR tedavisi karşılaştırılarak yapılmıştır. Bu nedenle kesin bir kanıya varmak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Tedavi rejiminden etambutolün çıkarılması bu durumun tedaviye etkisi bilinmediği için önerilmez.

Levofloksasinin Güvenlik Profili Nedir?

Levofloksasin uygun dozda kullanıldığında hem yetişkinlerde hem de çocuklarda oldukça iyi bir güvenlik profiline sahiptir. ÇİD-TB'de olduğu gibi uzun süreli kullanımında bile ciddi bir yan etki görülmez. Levofloksasin ve diğer florokinolonlara atfedilebilen en yaygın advers etkiler şunlardır: mide bulantısı ve şişkinlik, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk veya titreme, elektrokardiyografide QT aralığı uzaması, hipoglisemi, daha nadiren tendon kopması ve eklem ağrıları. Pek çok advers olay, kendi kendini sınırlar veya semptomatik ilaç veya levofloksasinin kesilmesi ile yönetilebilir. Kreatin klirensi < 50 mL/dakika ise doz ayarlaması önerilir.

Levofloksasin Reçete Edilirken Alınması Gereken Özel Önlemler Var mı?

Levofloksasin yemekle birlikte alınabilir. Hidrasyon önerilir (hastaya bol su içmesini söyleyin). Lfx alındıktan sonraki iki saat içinde ve dört saat içinde antiasitler (özellikle alüminyum içerenler), demir veya magnezyum gibi mineral takviyeleri ve multivitaminler kullanılmamalıdır. Süt ürünlerinin siprofloksasin veya norfloksasin ile olan etkileşimi levofloksasin ve moksisfloksasin için gösterilmemiştir. Süt ürünlerinin yalnız bu gerekçelerle kısıtlanması sütün önemli olduğu beş yaşından küçük çocuklarda özellikle gereksizdir.

Lfx kullanırken aşağıdaki bulgulardan birisinin meydana gelmesi durumunda hastaya mutlaka doktoru ile iletişim kurması önerilir: bir tendonda ağrı, şişlik veya yırtılma (ayak bileği veya dirsek arkası gibi); kas veya eklem ağrıları; döküntü, kurdeşen, morarma veya kabarma; nefes almada güçlük; ishal; cilt renginde ve gözlerde sararma; anksiyete, konfüzyon veya baş dönmesi. Levofloksasinin yalnızca rifampin direncinin dışlandığı hastalarda kullanılması ve yan etkiler konusunda doktorun hastasını bilgilendirmesi önemlidir.

Hr-TB'ye Maruz Kalan Vakada Latent Tüberküloz Enfeksiyonunu Nasıl Tedavi Edebilirim?

H rezistan vakalarda latent TB enfeksiyonunun (LTTB) tedavisi için özel bir öneri yoktur. Bu gibi durumlarda, tek başına altı ay veya daha uzun süre-

li izoniyazid ile önleyici tedavinin etkili olması olası değildir. Hr-TB hastalarında kullanımı konusunda deneyim olmaması nedeniyle üç aylık haftalık izoniyazid ve rifampentin kullanımından kaçınılmalıdır. Böyle durumlarda DSÖ tarafından önerilen LTTB rejimlerinden biri izoniyazid ve rifampisin üç ay süre ile verilmesi ve eğer enfekte edici suşlar gerçekten Hr-TB ise, üç ay süresince tek başına rifampisin kullanılmalıdır.

Tedavi planlarken en önemli nokta hastaların rifampisine dirençli veya ÇİD-TB olup olmadıklarının kesin olarak saptandıktan sonra LTTB tedavisinin planlanmasıdır. Hr vakalarının %'ü daha önce tüberküloz tedavisi almamış yeni vakalardır. ÇİD-TB hastalarında daha önce hastanın tedavi alıp almamasının ilaç direnci ile yakın ilişkisi varken; Hr'de hastaların %'ünün yeni vakalar olduğu bilinmektedir. Vakanın daha önce H rezistansı bilinen bir hasta ile teması önemlidir. Daha önce tedavi almış hastalara, Hr tedavisi başlamak gereksiz ilaç yüküne neden olabileceği gibi yetersiz ilaç kullanımına da sebep olabilir. Tanı anında hem izoniyazid hem de rifampisin için hızlı direnç testi yapılması, herhangi bir hasta grubu için en uygun maliyetli test stratejisidir.

Önceden Tedavi Görmüş Tüm TB Hastalarına Herhangi Bir Duyarlılık Testi Olmaksızın Hr-Tb Rejimi Vermek Daha Kolay Değil mi?

Böyle bir strateji birçok hastada gereksiz florokinolon kullanımı ve uzun süreli pirazinamid kullanımı gibi aşırı bir tedaviye yol açacaktır. Öncelikle önceden tedavi görmüş hastaların çoğunda Hr-TB yoktur ve iki ay HRZE/4 ay HR rejimi ile tedavi edilebilir. İkinci başlangıçta rifampisin direncinin saptanamaması, ÇİD/RR-TB olan hastalarda florokinolonlara direnç gelişmesine ve yetersiz tedaviye neden olacaktır. Üçüncüsü bu politika, Hr vakalarının çoğunluğunu teşkil eden yeni vakalarda test yapılmasını sınırlayacaktır. Son olarak önceden rastgele sekiz ay S ile tedavi edilen teniden tedavi rejiminden farkı olmayan yeni bir rejimin oluşmasına neden olacaktır.

Hr-TB Hastalarını Nasıl İzlerim? İlaç Duyarlılık Testini Tedavi Sırasında Ne Zaman Tekrar Etmeliyim?

Tedaviye uyumu en üst düzeye çıkarmak ve tedaviye cevap vermeyen hastaların erken tespitini sağlamak için hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir. Bakteriyolojik inceleme ilaca duyarlı TB'de olduğu gibi iki-beş ve altıncı aylarda direk balgam incelemesi ile yapılır. Özellikle rifampisine karşı ortaya çıkan herhangi bir direnci kontrol etmek için son

aydaki balgamdan bir kültür yapılmalıdır. Direnç testi tercihan Xpert MTB/RIF veya LPA yöntemleri ile yapılır. Tedaviye cevapsızlık durumunda daha erken yapılması da gerekebilir. beşinci ayda veya daha sonra balgam yaymasında pozitiflik saptanması, tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir ve tedavinin gözden geçirilmesi için acilen direnç testinin yapılmasını gerektirir. Bakteriyolojiye ek olarak karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve kan tetkikleri de gerekli olabilir. Altı ay HRZE-Lfx alan hastalarda elektrokardiyografi, QT aralığı uzaması için başka riskler yoksa genellikle gerekli değildir.

DSÖ, H direnci görülen hastalardaki rehber önerilerinin koşullu olduğunu kesin olmadığını bildirmiştir. Öneriler 5.400 hastalık gözlemsel retrospektif çalışmanın sonucuna göre yapılmıştır. Bu nedenle Hr tedavisinde optimal tedavi önerilerini yapabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2018 Dec 18]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
2. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi 2019.
3. Özcan M, Özbal Y, Fazlı A, Kılıç H: Kayseri'de tüberküloz kompleksi mikobakterilerin antitüberkütöziklere karşı direnç durumu, 2.Ulusal Mikobakteri Sempozyumu, Ankara 1998.
4. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 2019, Cilt 4, Sayı 1, 47-56 Araştırma Makalesi Hüseyin Agah TERZİ
5. Hoopes AJ, Kammerer JS, Harrington TA, Ijaz K, Armstrong LR. Isoniazid-monoresistant tuberculosis in the United States, 1993 to 2003. Arch Intern Med 2008;168:1984-92.
6. 2. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in Mycobacterium tuberculosis: 1998 update. Tuber Lung Dis. 1998; 79:3-29.
7. Unissa AN, Subbian S, Hanna LE, Selvakumar N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in Mycobacterium tuberculosis. Infect Genet Evol. 2016; 45:474-92.
8. Heym B, Saint-Joanis B, Cole ST. The molecular basis of isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis. Tuber Lung Dis 1999; 79:267-71.
9. Huant E, Notes sur l'action de très fortes doses d'amide nicotinique dans les lésions bacillaires, Gaz. Hop 16 1945: 259-60.
10. Nasiri MJ, Haeili M, Ghazi M, et al. New Insights in to the Intrinsic and Acquired Drug Resistance Mechanisms in Mycobacteria. Front Microbiol. 2017; 8:681.
11. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: update 2015. Int J Tuberc Lung Dis. 2015; 19:1276-89.
12. Timmins GS, Deretic V. Mechanisms of action of isoniazid. Mol Microbiol. 2006; 62:1220-7.

13. Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: Molecular genetic insights. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 496–51.
14. Cohn ML, Kovitz C, Oda U, Middlebrook G. Studies on isoniazid and tubercle bacilli. II. The growth requirements, catalase activities, and pathogenic properties of isoniazid-resistant mutants. *Am Rev Tuberc*. 1954; 70:641-64.
15. Rahim Z, Nakajima C, Raqib R, Zaman K, Endtz HP, van der Zanden AG, Suzuki Y. Molecular mechanism of rifampicin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* from Bangladesh. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012; 92:529-34.
16. Aslan G, Tezcan S, Serin MS, Emekdas G. Genotypic analysis of isoniazid and rifampin resistance in drug-resistant clinical *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates in southern Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2008; 61:255-60.
17. Ramos RM, Perez JM, Baptista LA, de Amorim HL. Interaction of wild type, G68R and L125M isoforms of the arylamine-N-acetyltransferase from *Mycobacterium tuberculosis* with isoniazid: A computational study on a new possible mechanism of resistance. *J Mol Model*. 2012;18:4013-241.
18. Nandakumar M, Nathan C, Rhee KY. Isocitrate lyase mediates broad antibiotic tolerance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Commun*. 2014; 5:4306.
19. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(2):223-234.
20. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis ISBN 978-92-4-155007-9.
21. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(17):1577-1587.
22. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(10):1185-1192.
23. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: Policy guidance [WHO/HTM/TB/2016.07]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246131/1/9789241510561-eng.pdf?ua=1>. World Health Organization: Geneva. 2016.
24. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(2):101119 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9068926>, accessed).
25. The Cochrane collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1.0. [updated March 2011]. Available from: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. John Wiley & Sons. 2011.
26. *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis* [WHO/HTM/TB/2014.11]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf. World Health Organization: Geneva. 2014.
27. Blumberg H, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(4):603.
28. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(8):1154-1163.
29. *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update* [WHO/HTM/TB/2017.05]. Available from: World Health Organization: Geneva. 2017.