



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TÜBERKÜLOZ HASTALARINDA FARMASÖTİK BAKIM
HİZMETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE DİRENÇLİ
OLGULARIN TEDAVİSİNDE LEVOFLOKSASİN'İN ROLÜNÜN
İNCELENMESİ**

Uzm. Ecz. PHİLİP CLARK
DOKTORA TEZİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
KLİNİK ECZACILIK BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. FİKRET VEHBİ İZZETTİN

İSTANBUL – 2005

I. TEŞEKKÜR

Eğitimimde ve tezin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı danışmanım Klinik Eczacılık Bilim Dalı Kuruyucusu ve Başkanı Prof. Dr. Fikret Vehbi İzzettin'e, tez çalışmam sırasında değerli deneyim ve bilgilerinden faydalandığım Süreyya Paşa Göğüs Hastalıkları Hastanesinin Klinik Şefi olan Doç. Dr. Turan Karagöz'e, 'klinik eczacılık' eğitiminin ülkemizdeki gelişmesine katkıda bulunan değerli hocalarım Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turay Yardımcı'ya ve Farmakoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meral Keyer Uysal'a, doktora eğitimin süresinde bana emeği geçen Prof. Dr. Adile Çevikbaş'a, Prof. Dr. Gül Dülger'e, kan örneklerimin analizlerini titizlikle gerçekleştiren ve destek veren İstanbul Üniversitesi İmmünoloji Ana Bilim Dalı Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü üyeleri Doç. Dr. Günnür Deniz'e, Dr. Bayram Kınran'a ve Araş. Gör. Umut Küçüksezer'e, Süreyya Paşa Hastanesinin eski Başhekimi Uzm. Dr. F. Cengiz Çelikkalkan'a, Klinik Şefi olan Uzm. Dr. Esen Akkaya'a ve Uzm. Dr. Hatice Türker'e, bana yardım eden Uzm. Dr. Servet Bulum'a, Uzm. Dr. Fevzi Sağıroğlu'na, Uzm. Dr. Erkal Yentürel'e, Uzm. Dr. Ateş Baran'a, Uzm. Dr. İsmail Oğuz'a, Uzm. Dr. Elif Köse'ye, Uzm. Dr. Sibel Arınç'a, Uzm. Dr. Bekir Keser'e, Uzm. Dr. Necat Altıntaş'a, Uzm. Dr. Özlem Yazıcıoğlu'na ve Uzm. Dr. Taha T. Bekçe'ye, Hastane Eczanesinden Ecz. Zeynep Kayalı'ya, Hemşire Havva Başar'a, Hemşire Şükran Taş'a, Hemşire Meral Karasu'ya, Hemşire Nevin Tarhan'a, Hemşire Birsen Tarım'a, Hemşire Asiye Sunar'a, Hemşire Fethiye Ziyansız'a, Bakteriyoloji Bölümünden Dr. Cengiz Günay'a ve Cemal Güngören'e, Biyokimya Bölümünden Dr. Işık Kulaksız'a ve Uzm. Ecz. Mithat Özel'e, İdare personelinde Erkan Taş'a ve Hamide Tarhanacı'ya ve bana yardım eden hastanenin tüm diğer çalışanlarına, tezimin her aşamasında bilgilerini benimle paylaşan, yapıcı düzeltmeler öneren, yardımlarını eksik etmeyen ve bana sabırla katlanan değerli çalışma arkadaşlarım Yar. Doç. Dr. Mesut Sancar'a, Uzm. Ecz. Şule Apikoğlu Rabuş'a ve Uzm. Ecz. Betül Okuyan'a, yardımları ve manevi destekleri için çalışma arkadaşlarım Uzm. Ecz. Hümeysra Çömerter'e, Uzm. Ecz. Sudabe Azarmir'e, Uzm. Ecz. Divin Sevgen'e, Uzm. Ecz. Fatih Bayraktaroğlu'na, Uzm. Ecz. Senem Sarı'ya, Uzm. Ecz. Mertkan Turnacılar'a, Ecz. Betül Yalçın'a, Ecz. Sümeyra Nakiboğlu'na, Ecz. Mert Eken'e, bugüne kadar bana emeği geçen tüm hocalarıma, beni destekleyen, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen annem ve babama, her konuda benimle dürüstçe paylaşan sevgili eşim Jilda'ya, beni sevindiren tatlı çocuklarıma, ve layık olmadığım halde beni seven, bağışlayan ve bana akıl veren Rab'bime sonsuz teşekkürler.....

II. İÇİNDEKİLER

I) TEŞEKKÜR	I
II) İÇİNDEKİLER	II
III) KISALTMALAR ve SİMGELER	V
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Tüberküloz (TB)	6
4.1.1. Tanım	6
4.1.2. Epidemiyoloji	6
4.1.3. Olumsuz toplumsal etkiler	8
4.1.4. Risk faktörleri	8
4.1.5. Patoloji	9
4.1.6. Tanı	10
4.1.6.1. Bulgular ve klinik özellikler	10
4.1.6.2. Kullanılan yöntemler	11
4.1.6.3. Yanlış inanışlar	12
4.1.7. Tedavi	13
4.1.7.1. Amaçlar	13
4.1.7.2. Akciğer ve akciğer dışı TB tedavisi	13
4.1.7.3. Kullanılan dozlar	14
4.1.7.4. Meninjit TB tedavisi	15
4.1.7.5. Antitüberküloz ilk seçenek ilaç profilleri	15
4.1.7.6. İkinci seçenek antitüberküloz ilaç profilleri	19
4.1.7.7. Flurokinolonlar	21
4.1.7.7.1. Genel özellikler	21
4.1.7.7.2. Antitüberküloz etki	22
4.1.7.7.3. Kinolonların çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) tedavisinde kullanımı	23

4.1.7.7.4. Kinolonlara karşı direnç gelişimi	24
4.1.7.7.5. Kinolonlar ve HIV + TB	24
4.1.7.8. Tedavi başarısızlığının nedenleri	24
4.1.8. Profilaksi	25
4.1.8.1. Aşı ve deri testi	25
4.1.8.2. Temaslı izlenmesi	26
4.1.8.3. Kemoprofilaksi	27
4.1.9. Anti-TB ilaçlara karşı direnç gelişimi	28
4.1.9.1. Direncin nedenleri ve olumsuz etkileri	28
4.1.9.2. Direnç çeşitleri	28
4.1.9.3. TB epidemiyolojisi ve direnç	29
4.1.9.4. Birinci seçenek anti-TB ilaçlara karşı gelişen direncin genetik özellikleri	31
4.1.9.5. Dirençli tedavisi için tedavi yaklaşımları	31
4.1.9.5.1. Tek ilaca direnç	32
4.1.9.5.2. Çok ilaca direnç	32
4.1.9.5.3. Başarılı ÇİD-TB tedavisine engel olan faktörler	33
4.1.9.5.5. ÇİD-TB tedavisi için yeni yaklaşımlar	33
4.2. Uyuncu ve uyuncusuzluk	34
4.2.1. Tanım ve önemi	34
4.2.2. Ölçme	34
4.2.3. Risk faktörleri	35
4.2.4. Uyuncu artıran yöntemler	36
4.2.5. Doğrudan gözetim tedavisi (DGT)	38
4.2.5.1. Tanım ve uygulama	38
4.2.5.2. Dirençli olgular için (DGT-artı)	39
4.2.5.3. Önem ve yararlar	39
4.2.5.4. DGT başarılığı	39
4.2.5.5. Farmakoekonomi ve DGT	40
4.2.6. Uyuncu ve eczacının rolü	41
4.3. Tüberkülozda farmasötik bakım ve eczacının rolü	41
4.3.1. Klinik eczacılık ve farmasötik bakım	41
4.3.2. Uygulamalar	43

4.3.3. Tüberküloz hastalarına yönelik farmasötik bakım	43
4.4. Tüberküloz, bağışıklık sistemi ve kemoterapi ilişkisi	44
4.4.1. Efektör hücreler	44
4.4.1.1. T-Lenfositleri ve tüberküloz ilişkisi	44
4.4.1.2. Makrofajlar ve tüberküloz ilişkisi	46
4.4.2. İmmün modülatörler: sitokinler	47
4.4.3. Tüberküloz hastalarında İmmün yanıt süreci	48
4.4.4. TB hastalarının doğal bağışıklık mekanizmasında görülen değişimler	48
4.4.5. Antitüberküloz ilaçların immün sistem ilişkisi	49
4.4.5.1. Kinolonlar ve immün sistem ilişkisi	49
4.4.6. İmmünomodülatör tedavi	51
5. GEREÇ ve YÖNTEMLER	52
5.1. Gereçler	52
5.2. Yöntemler	52
5.2.1. Hasta eğitimi ve uyunç ilişkisi	52
5.2.2. ÇİD-TB hastalarında levofloksasinin izlenmesi	54
6. BULGULAR	57
6.1. Hasta eğitim çalışmasının sonuçları	57
6.2. ÇİD-TB hastalarında levofloksasin incelenme sonuçları	62
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	68
7.1. Hasta eğitimi bölümü	68
7.2. ÇİD-TB hastalarında levofloksasin incelenme bölümü	76
8. EKLER	90
8.1. Hasta Takip ve Yan Etki Formu	91
8.2. Hastaya Yönelik Anket	92
8.3. Hasta Eğitimi: Sözlü	93
8.4. Hasta Eğitimi: Yazılı	97
8.5. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul Raporu	107
9. KAYNAKLAR	108
10. ÖZGEÇMİŞ	122

III. KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AD:	İstatistiksel olarak Anlamlı Değil (statistically non significant - NS)
AIDS:	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMNC:	Adherent Mononuclear Cells (yapışkan mononükleer hücreler)
APS:	Antigen Presenting Cell (antijen sunan hücre)
ARB:	Acid Resistant Bacilla (aside dirençli basil)
BAL:	Bronchioalveolar lavage
BCG:	Bacille Calmette Guerin tüberküloz aşısı
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
BUN:	Blood Urea Nitrogen (kan üre azot)
ÇİD – TB:	Çok İlaç Dirençli Tüberküloz (Multiple Drug Resistant Tuberculosis - MDR-TB)
DGT:	Doğrudan Gözetim Tedavisi (Directly Observed Therapy – DOT)
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DTH:	Delayed Type Hypersensitivity (gecikmiş tip aşırı duyarlılık)
EMB:	Etambutol
FDA:	Food and Drug Administration (İlaç ve Gıda İdaresi, ABD)
GPP:	Good Pharmacy Practice (İyi eczacılık uygulaması)
HRZE:	İsoniazid, Rifampisin, Pirazinamid ve Etambutol kombinasyon tedavisi
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
İL:	İnterlökin
im:	intramüsküler
INF:	Interferon
INH:	İsoniazid
IUATLD:	International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KUT:	Kendi Uygulamalı Tedavi (self administration)
LPS:	Lipopolisakarid
mg:	Miligram
MHC:	Major Histocompatibility Complex

MİK:	Minimum inhibitör konsantrasyonu
ml:	Mililitre
MOTT:	Mycobacteria other than Tuberculosis (<i>M. Tuberculosis</i> hariç diğer mikobakteri)
NAA:	Nükleik asit amplifikasyonu
NK:	Natural Killer cells
O₂:	Oksijen
PABA:	Para-aminobenzoik asit
PAS:	Para-aminosalasilik asit
PBS	Phosphate Buffered Solution
PNL:	Polimorf nüveli lökosit
PPD:	Purified protein derivative (saflaştırılmış protein türevi)
PZA:	Pirazinamid
RİF:	Rifampisin
SDB:	Sabit-doç bileşen (Fixed-Dose Combination, FDC)
SM:	Streptomisin
SSS:	Santral Sinir Sistem
TB:	Tüberküloz
TGF:	Transforming Growth Factor
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
WHO:	World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
y/e:	Yanetki
µg:	Mikrogram

1. ÖZET

Tüberküloz (TB) halen halk sağlığı için büyük bir tehdittir. TB tedavi başarısızlığının temel nedenleri uyumsuzluk ve ilaç direncidir.

Çalışmamızda TB hastalarının farmasötik bakım gereksinimleri ve ilişkili diğer unsurların belirlenmesinin yanı sıra, sözlü ve yazılı eğitim yöntemleri kullanılarak verilen hasta eğitiminin, uyum üzerine etkisinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

TB hastalarının temel farmasötik bakım gereksinimlerinin ağrı kontrolü, beslenme, uygun reçeteleme, solunum ve kan şekeri kontrolü konularında olduğu belirlenmiştir. İlaça duyarlı TB hastaları eczacı tarafından verilen ilaçla ilişkili hasta eğitimi aldıklarında tedaviye uyumları, rutin bakım alan hastalardakinden daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmanın ikinci kısmında, çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) tedavisinde etkinliği, güvenilirliği ve immünomodülatör etkisine dayanılarak, ofloksasin'le karşılaştırmalı şekilde levofloksasin'in rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

Her iki tedavi kolunda da olumlu sonuçlar gözlenmiş ve bu sonuçlar her iki ilacın da güvenlik profili açısından anlamlı bir fark bulunmaksızın, ÇİD-TB tedavisinde etkili olduklarını göstermiştir.

Her iki grupta da ÇİD-TB tedavisine yanıt olarak pozitif immünolojik değişimler kaydedilmiştir. Periferik kan CD4 T lenfosit düzeyleri artmış, CD8 T lenfosit düzeyleri azalmış ve CD4/8 oranı artmıştır. Bu sonuçlar çalışılmış olan ÇİD-TB ilaç rejimlerinin yararlı immünomodülatör etkinliklere sahip olduklarını ortaya koymuştur.

Çalışmamızın sonuçlarının klinik eczacının TB hastalığında hasta eğitimi, danışmanlık hizmeti, tedavi izlemi ve akılcı ve etkili ilaç tedavisinin sağlanması gibi eczacılık hizmetlerinin sunulmasında önemli rol oynayabileceğini göstermekte olduğunu düşünüyoruz.

2. SUMMARY

Assessment of Pharmaceutical Care Services in Tuberculosis Patients and Investigation of The Role of Levofloxacin in Resistant Cases

Tuberculosis (TB) is recognized as a major global threat to public health. The main causes of TB treatment failure are non-compliance and drug resistance.

In our study we set out to understand the pharmaceutical care needs issues of TB patients. We aimed to measure the impact of oral and written education tools on compliance to drug therapy.

The major pharmaceutical care needs of TB patients were found to be for pain control, nutrition, appropriate prescribing, respiratory and diabetic control. When drug-sensitive TB patients received pharmacist directed drug-related education their adherence to treatment was found to be superior to those receiving routine care.

In the second part of our study we examined the role of levofloxacin in the treatment of multiple drug resistant tuberculosis (MDR-TB) focusing on the drug's effectiveness, safety and immunomodulatory activity, compared to ofloxacin.

Both treatment arms demonstrated potentially successful outcomes and were shown to be effective in the treatment of MDR-TB with no significant difference in terms of safety profile.

Positive immunological changes were noted for both groups in response to MDR-TB treatment. Peripheral blood CD4 T-lymphocytes were increased; CD8 lymphocytes were reduced and the ratio of CD4/CD8 lymphocytes was increased, indicating a beneficial immunomodulatory activity for MDR-TB drug regimens.

The outcomes in this study show that the clinical pharmacist can play a key role in the provision of pharmaceutical services such as patient education, monitoring of therapy and ensuring rational and effective drug treatment for the benefit of the patient.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz (TB)'a karşı hem bakterisit etkili hem de sterilize eden etkili ilaçlar 30 senedir mevcut olmasına rağmen, 1980'li yıllardan beri TB insidansı dünya çapında kaygı verici bir artış göstermektedir. Öyle ki morbidite ve mortalite açısından AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)'den sonra tüberküloz dünyanın en yaygın ve en ölümcül sağlık sorunlarından biri durumuna gelmiştir. Dünya'nın bazı yerlerinde, özellikle Afrika'nın Sahra Çölünün güney kısmında tüberküloza eşlik eden AIDS'in insidansı da artmıştır. Dünya nüfusunun üçte birinin (iki milyar insan) tüberküloz enfeksiyonunu taşıdığı tahmin edilmektedir (85). Bunun yanı sıra hem izoniazide (INH) hem de rifampisine (RIF) karşı gelişen çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB = multiple drug resistant tuberculosis, MDR-TB), birinci seçenek ilaç tedavisinin başarısına önemli bir engel oluşturmaktadır. Sözü edilen direncin gelişmesinin sebeplerinden biri hastanın tedaviye uyunç göstermemesidir (106).

Hastayı tedaviye daha uyumlu kılmak üzere Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ = World Health Organisation, WHO), hastanın ilaç alımının sağlık personeli tarafından doğrudan gözetimli tedavi (DGT = directly observed therapy, DOT) yöntemi ile başarıyla uygulmaktadır (44). Ancak hastanın tedaviye yönelik uyumu yalnızca DOT yöntemi ile %100 sağlanamaz, bu nedenle başka girişimler de gerekebilir (105). Örneğin, sabit doz bileşimlerinin (SDB fixed-dose combination preparations) kullanılması DSÖ, Amerika Toraks Derneği, British Toraks Derneği, Tüberküloz ve Akciğer Hastalıklarına Karşı Uluslararası Birlik [International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD)] ve diğer kurumlar ve uzmanlar tarafından önerilmektedir (16, 112).

TB hastasının tedaviye uyumu birkaç faktöre bağlıdır (22, 109). Bazı etkenlerin değiştirilmesi olanaksız görünse de hasta eğitimine bağlı faktörlerin örneğin sağlıkla ilgili inanışların (health beliefs), olumlu yönde düzeltilmesi için sağlık ekibinin katkısı olabilir. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde sağlık ekibinin önemli bir üyesi ve ilaç uzmanı olarak tanınan klinik eczacı hastanın ilaçla ilgili sorunlarını ve ihtiyaçlarını tespit ederek farmasötik bakım planının bir parçası olarak uygun ve gerekli hasta eğitimini sağlar. Araştırmamızı, Türkiye'de eczacının hasta eğitim hizmetini sunarak ve uygun ilaç tedavisini sağlayarak, tüberküloz hastalarının tedaviye sadık kalmalarına yardımcı olabileceği düşüncesiyle planladık (140).

Direnç gelişmesinden dolayı yeni tedavi girişimleri de gerekmektedir. Son yıllarda en ümit verici sonuçlar ve aynı zamanda en iyi tolere edilen ilaçlar flurokinolonlar grubundandır. Siprofloksasin'den sonra ofloksasin'in de insan makrofajları içinde *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkili olduğu gösterilmiştir ve ÇİD-TB durumunda ikinci seçenek (second line) ilaç olarak kullanılmaktadır. Türkiye piyasasına yeni çıkan levofloksasin'in insan makrofajlarındaki düzeyi ofloksasin'in konsantrasyonundan iki kat yüksek bulunmuştur (6, 47, 126). Bunun yanı sıra bir retrospektif çalışmanın sonuçlarına göre, 600-800 mg günlük dozunda uygulandığında levofloksasin ofloksasin'den daha etkili bulunmuş; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (162).

Ofloksasin ve levofloksasin dahil olmak üzere terapötik dozlarda kullanılan yeni kinolonların, fagositik hücre fonksiyonlarını; superoksit anyon ve sitokin üretimini; ve makrofaj oksidasyonunu etkileyebilecekleri bildirilmiştir (82). Bilim Dalımızda da son birkaç yılda antibiyotikler ve özellikle anti-tüberküloz ilaçların olası immünmodülatör etkileri incelenmiştir (26, 68, 103); ancak tüberküloz tedavisinde kullanımı ile ilgili yeterli klinik çalışma bulunmadığı için çalışmamızda levofloksasin'in etkisini araştırmayı planladık.

Tez çalışmamızda; tüberküloz hasta grubunun farmasötik (ilaç kaynaklı) bakım ihtiyaçlarını ve çıkabilecek sorunlarını saptamayı, eczacının ilaç tedavisi ile ilgili verdiği hasta eğitiminin yararlarını uyuncu açısından değerlendirmeyi ve çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) hastalarında yeni tedavi alternatifini olan levofloksasin'in etkinliğinin, güvenilirliğinin ve immün sistem üzerindeki etkilerinin prospektif (ileriye yönelik) bir çalışmayla değerlendirmeyi amaçladık.

Tüberküloz tedavisinin başarısı doğrudan hastanın uyuncuna bağlıdır. Son yıllarda sağlık ekibinde önemli rol oynayan eczacı, birebir hasta eğitimini kendine uygun bir uzmanlık alanı olarak görmeye başlamıştır. Ancak hasta eğitiminin, daha uyumlu hasta davranışları veya iyileşme oranında bir ilerleme gibi somut yararlarını tespit eden çalışmalar yeterli değildir (154). Bizim çalışmamız, bu eksikliği bir yere kadar gidermeyi amaçlamaktadır. Çünkü verdiğimiz hasta eğitiminin tüberküloz hastalarının uyuncuna olumlu etkileri olup olmadığı gösterilebilir.

Ayrıca uygulamalı bir bilim olarak yaptığımız araştırmanın sonuçları, farmasötik bakım ihtiyaçlarını ve sorunlarını saptayarak klinik eczacının tüberküloz hastasını daha

iyi tanınmasını sağlayabilir ve dolayısıyla her bir tüberküloz hastasına uygun farmasötik bakım planını tasarlamasına, ve olası sorunları çözmesine de yardımcı olabilir.

Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) hem ülkemizde hem de dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Dirençli tüberkülozun tedavi başarısı yeni olgularınkinden daha azdır (31); dolayısıyla sağlık hizmetlerine, hastanın kendisine, ve de topluma maliyeti de yüksektir. Bunun yanında, tedavi süresi daha uzun ve tedavi komplikasyonları da daha ağırdır. ÇİD-TB ilaç tedavisinin başlangıç döneminde genellikle en az beş çeşit ilaç kullanılır: bir aminoglikozid, sikloserin, para-aminosalisilik asit, protionamid/ etionamid, ve bir kinolon. (16). Günümüzde bu amaca yönelik olarak kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin veya ofloksasin kullanılmaktadır. Ülkemizde bulunan fakat yeterli klinik çalışmalar yapılmadığından dolayı ÇİD-TB için yaygın olarak kullanılmayan levofloksasin aslında ofloksasin'in aktif izomeridir. ÇİD-TB olgularında levofloksasin'in, etkinliğinde ve dolayısıyla iyileşme oranında ve hastanede kalış süresinde bir azalma yönünde yarar sağladığının gösterilmesi toplumumuz ve hastalarımız için önemli bir gelişme olabilir.

Tüberküloz hastalarının immün sistemlerinin yetersiz olduğu düşünülmektedir. ÇİD-TB tedavisinin hastaların immün sistemi üzerindeki olumlu veya olumsuz etkilerinin araştırılmasının ilaç seçiminde önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. TÜBERKÜLOZ

4.1.1. Tanım

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* adlı aside dirençli bir basilin (acid resistant bacilla =ARB) neden olduğu bir enfeksiyondur. *M. tuberculosis* aerobik bir bakteridir ve oksijence zengin alanlarda daha fazla ürer. Dolayısıyla insanlarda en sık rastlandığı bölge akciğer apeksleridir (156). *M. tuberculosis*, bunu takiben beyin zarı, lenf bezleri, kemik, periton, böbrek, eklem, idrar yolu ve deriyi infekte edebilir.

4.1.2. Epidemiyoloji

Dünyadaki TB epidemiyolojisi

Bundan 25 sene önce TB'un batılı ülkelerde tamamen kontrol altına alındığı düşünülüyordu. 1970 ve hatta 1980'li yıllarda batılı ülkelerde okuyan tıp öğrencileri TB'ın eradike edilmek üzere olup tarihsel öneminden başka dikkata değer bir hastalık olmadığını öğrenmişlerdir (85). Ancak, TB günümüzde tüm dünyadaki ölümcül hastalıklar sıralamasında AIDS'ten sonra ikinci sırada gelmektedir. Bu günkü durumun nedenleri şöyle sıralanabilir:

- Önleme/koruma programlarının yetersizliği.
- Çok ilaca direnç (ÇİD) gelişimi. Ayrıca, bazı hekimler tarafından dirençli TB tedavisinde uygun olmayan, başlangıç tedavisi (primary regimen) uygulanması (114).
- HIV ile eşzamanlı enfeksiyon (co-infection): HIV hücresel bağışıklığı yok ettiği için TB epidemiyolojisinin tayin edici faktörlerinden birisidir. Yani TB insidansı, HIV enfeksiyonu gelişimi ile paralel şekilde artmaktadır. HIV olmayan olgularla karşılaştırıldığında, HIV'li olgularda tüberküloz enfeksiyonu insidansının %40 daha fazla olduğu, olgu sayısının 3 kat ve ölüm oranının 4 kat olduğu tahmin edilmektedir (31).
- Genç TB hasta nüfusunun hızlı bir artış göstermesi yüzünden TB prevalansı ve mortalitesi artmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde TB bulaşma riski, gelişmiş ülkelere kıyasla 20-50 kez daha fazla olduğu saptanmıştır (80).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1998 yılında bildirmiş olduğu rakamlar oldukça ürperticidir. Buna göre dünya çapında 6,7 milyon yeni TB olgusu ve 2,8 milyon TB kaynaklı ölüm beklenmekteydi. Yeni milenyumun eşiğinde dünya nüfusunun üçte biri (1,7 milyar kişi) TB tarafından infekte olmuş durumundaydı (44, 85). 1990'lı yıllarda 30 milyon insanın tüberküloz nedeniyle ölmüş olduğu tahmin edilmiştir (85). Tüberkülozun 2000 yılında 10,2 milyon olan tahmini insidansının, 2005 yılında 11,9 milyona kadar çıkacağı beklenmektedir ve 1998-2030 yılları arasında 225 milyon yeni olgu ve 79 milyon ölüm olacağı tahmin edilmektedir. Günümüzde tüberküloz ve eş zamanlı HIV enfeksiyonu nedeni ölüm oranı gittikçe artmaktadır ve 2000 yılında bu ikili enfeksiyonun (TB+HIV) tüm tüberküloz ölümlerinin %14'ünden sorumlu olduğu düşünülmekteydi (112). Buna bağlı olarak, güncel bir çalışmaya göre HIV enfeksiyonunun yaygın olduğu Afrika kıtasının güneyi ve Rusya Federasyonu hariç dünyanın genelinde TB insidansı düşmeye başlamıştır (34).

Türkiye'deki TB epidemiyolojisi

İkinci Dünya Savaşı'ndan sonraki istatistiklere göre Türkiye'nin tüberküloz mortalitesi (senelik ölüm oranı) olumlu bir düşüş göstermektedir: 1945 yılında 100.000 kişide 262 olan mortalite, 1960'ta 55'e, 1986'da 5,4'e, 1998 yılında 2,5'e ve 2001 yılında ise 2'ye inmiştir. Tedavi yetersiz olsa bile mortaliteyi azaltmakta ve böylece hastaların ömrü hastalığın kronikleşmesi pahasına uzatılmaktadır (77).

Tüberküloz insidansı (senelik yeni olgu oranı), 1990 yılında 100.000 kişide 44,2'dir. Yeni olguların % 64'ü 15-44 yaş grubundadır.

1991-92'de sekiz coğrafi bölgeden 80.000 kişinin taranması sonucu TB'lu hasta prevalansının (senelik eski+yeni olgu oranı) binde 3,58 düzeyinde olduğu ve binde 7,44 oranıyla en fazla Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde görüldüğü saptanmıştır. Yine aynı çalışmada bu hastaların sadece %51'inin Verem Savaş Dispanserleri'ne başvurmuş oldukları anlaşılmıştır. Tedaviye alınan olguların ise ancak %20'sinin planlanan zamanda tedavi edilebildiği bildirilmiştir (7). 1998 yılının rakamlarına göre Türkiye genelinde 15 milyon kişi *M. tuberculosis* taşımaktadır (63).

2001 yılında ülkemizde 200 bin tüberküloz hastası bulunduğu saptanmıştır. Bu rakama her yıl 30-40 bin kişi eklenmektedir. Ancak diğer istatistiksel ölçülerle benzer şekilde, tüberküloza yakalanma hızı 1930'lu yıllardan bu yana önemli bir düşüş

göstermiştir. TB'a yakalanma hızı 1930'da yüz binde 9.000 (yani %9) iken, 2001 yılında yüz binde 29 (%0,029) olarak hesaplanmıştır (63).

4.1.3. Olumsuz toplumsal etkiler

Tüberkülozun, neden olduğu mortalitenin yanı sıra, en verimli yaş grubunu etkilediği için topluma maliyeti ekonomik açıdan oldukça yüksektir. Özellikle kadınlar evin bakımı, çocuk bakımı ve diğer işlerinin yoğunluğundan dolayı tedavi almak üzere hastaneye gitmek için yeterince zaman ayıramamaktadırlar (117).

Kadınlar için üretkenliğini en fazla azaltan hastalık tüberkülozdur; zaman kaybettirir, günlerin ve senelerin verimsiz geçmesine neden olur. Bu zaman kaybı hem tanı öncesi, hem de tanı sonrası söz konusudur. Tüberküloz olan çocukların %10'u eğitimini yarım bırakırken, ekonomik gücü yetersiz hastalar ise işlerini kaybederek, borca girerler (117).

4.1.4. Risk faktörleri (12, 80, 81, 83, 85)

Tüberküloz risk faktörleri epidemiyolojik, biyolojik ve temasla-ilişkili olarak üç sınıfta incelenebilir. Tüberkülozun risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tüberküloz Risk Faktörleri

Risk Faktörü	Riskli gruplar
Epidemiyolojik	Irksal: Doğu Asyalılar; mülteciler; azınlıklar. Düşük sosyoekonomik durum: huzurevinde, hapisyanede bulunma; alkolikler; evsizler; uyuşturucu kullananlar. Mesleki: tekstil sanayiinde çalışanlar; madencilik yapanlar. Cinsiyet: erkek cinsiyet. Yaş: bebekler ve adolesanlar; yaşlılar.
Biyolojik	HIV/AIDS; malnutrisyon; ince ve zayıf bir bünyeye sahip olanlar; kortikosteroid gibi immünosupresif ilaç alanlar; diyabet hastalığı; KOAH; kansere; kronik veya son-evre böbrek yetmezliği; silikoz; yetersiz TB tedavisi alanlar; tüberkülin deri testinde negatiften pozitif geçmeler
Temasla-ilişkili	Kendi ev halkı ile olan temas; çok bulaşıcı (virülen) bir suş ile temas; uzun vadeli temas; yetersiz havalandırma: kapalı ortam.

Havalandırma, tüberküloz damlacıklarını ortadan kaldırır. Bulaşma genellikle kapalı ortamda (iç mekan) gerçekleşir, çünkü basiller açık havada güneşin ultraviyole ışınlarıyla sterilize edilirler. İnfeksiyon bulaşma riski damlacıkta bulunan basil konsantrasyonuna ve nefes alma süresine bağlıdır (44).

4.1.5. Patoloji

- Bulaşma

M. tuberculosis ile ilk temas, primer TB olarak bilinir (81). TB infeksiyonu solunum yoluyla bulaşır. Her öksürük yaklaşık 3000 damlacık içerir (44) ve öksürülen damlacıkların her biri 1-400 adet mikroorganizma içerir. En küçük damlacıklar (<5µm) alveollere gidip, alveolar makrofaj tarafından fagositoz edilirler. Basiller iki hafta içinde primer infeksiyon odağından çıkıp, lenf sistemini dolaşırlar ve bazıları kan dolaşımına girerek ikincil odakları oluştururlar (85).

- Primer immün yanıt

İlk reaksiyon nötrofil granulosit tarafından oluşur; daha sonra makrofajlar basilleri yutarlar. Bu makrofajlar T lenfositler ile temasa girerler ve dört hafta sonra gecikmiş tipte aşırıduyarlılık (DTH Delayed type hypersensitivity) adlı hücresel bağışıklık oluşur. Bu bağışıklık tüberkülin testiyle gösterilebilir (Bkz. Bölüm 4.1.8.1).

Konak bağışıklığı kontrolü altına alınan basilin ortamı değişir ve mikroorganizma çoğalamadığı latent bir duruma geçer. İmmün yanıtın sonucunda, basillerin yayılmasını önlemek için tüberkül adı verilen fibroblast, lenfosit ve monosit içeren hücre agregasyonu veya granülom lezyon da oluşur (85).

- Hastalığın gelişmesi

Çoğu zaman söz ettiğimiz bağışıklık yanıtı basillerin çoğalmasını önler. Birkaç tane inaktif basil devam ettiği takdirde latent infeksiyon pozitif tüberkülin test ile gösterilmektedir. İmmün reaksiyon basillerin çoğalmasına engellemek için yetersiz ise birkaç ay içinde tüberküloz hastalığı gelişir. Bu nedenle, infekte edilen insanların sadece %3-5'i bir sene içinde aktif TB hastası olurlar. Tüberkül merkezinde nekroz oluşur sıvı haline gelir ve ihraç edildiğinde kavite meydana gelebilir (44).

Aynı şekilde ilerdeki seneler söz edilen inaktif granülom lezyonlar birden bozular akciğer veya akciğer dışı klinik hastalığa sebep olabilirler. Olguların %32'si yeni bulaşmış (recent transmission), gerisi ise latent tüberkülozda reaktivasyon olarak değerlendirilmiştir (12).

4.1.6. Tanı

4.1.6.1. Bulgular ve klinik özellikler

Tanı koyabilmek için hastanın tüberküloza maruz kalma öyküsü, eğer varsa daha önceden almış olduğu tüberküloz tedavisi ve diğer hastalıklarının tedavisi için kullanmakta olduğu immün modülatör etkiye sahip ilaçlar hakkında bilgi toplanması yararlı olabilir (44). Semptomlar sistemik veya organa özgü olabilirler (132). Tüberkülozun klinik belirtileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tüberkülozun Klinik Belirtileri (44, 80)

Tüberküloz tipi	Klinik Belirtiler
Primer	Asemptomatik olabilir; belirsiz bir kırgınlık, öksürük, hırıltı veya lenf bezlerin şişmesi görülebilir. Akciğer röntgeni: orta ve alt zonlarda infiltrasyon görülebilir.
Akciğer (vakaların %85'i)	Yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı, ateş, kronik prodüktif öksürük, hemoptizi, gece terlemesi, göğüs ağrısı, plevral efüzyon. İlerlemiş vakalar: parmak küntleşmesi, tüberküloz pnömonisine bağlı dispne. Akciğer röntgeninde parçalı ve nodüllü gölgeler görülebilir. Reaktivasyon olgularda üst lob infiltrasyonu görülebilir.
Miliyer	Dalak ve karaciğerin büyümesi, gözde tüberküller. Akciğer röntgeninde kar fırtınası görünüşü; Mantoux test (+)
Lenfnod	Supraklaviküler hassas bir kitle hissedilir
Meninjitli	Baş ağrısı, ateş, huzursuzluk, bulantı ve kusma, Brudzinski (+), ense sertliği, intrakraniyal basınç artışı, dispne, beyin omurilik sıvısında (BOS) glukozda azalma ve proteinde artma.

4.1.6.2. Kullanılan yöntemler

Klinik belirtiler ve hasta öyküsü kaydedildikten sonra tüberküloz tanısı için hem hızlı, hem de kesin bir test gerekmektedir. Ne yazık ki hiçbir test mükemmel değildir (85). Ancak, tanı koymak için Tablo 3'teki testlerden yararlanılabilir.

Tablo 3. Tüberkülozun Tanı Testleri (15, 21, 44, 79, 85)

Yöntem	Yorum
Balgamdan direkt yayma testi	Ziehl-Nielsen yöntemi ile aside dirençli basil mikroskopta saptanır. Ucuz, çabuk ve kolay bir yöntemdir. Basilin görülebilmesi için bir örnekte 10.000 basil bulunmalıdır. Duyarlılığı %50'dir. Balgam, nebülize edilen hipertonic NaCl (%3) solüsyon ile çıkarılabilir.
Balgam kültürü	Tanı için altın standarttır. Duyarlılığı %100'dür. Bir örnekte yalnızca 10 adet aside dirençli basil gereklidir. a. Katı besiyeri (Löwenstein-Jensen): 4-8 haftalık sürede üreme görülebilir. Direnç ile ilgili bilgi için 3-4 hafta daha gerekebilir. b. Sıvı besiyeri (BACTEC): daha hızlı \approx 13 gün, daha pratik ancak kontaminasyon riski yüksektir.
Akciğer röntgeni	Akciğer üst bölgelerinde anomali görülür.
Bronkoskopi	Balgam örnekleri mevcut değilse yararlıdır.
Toraks bilgisayarlı tomografi	Hastalığın yayılımı ve kaviteler hakkında yararlı bilgi sağlayabilir.
Biyopsi	Plevraya ait, lenf düğümleri, ve kitlesel lezyonlar için gerekebilir
Radiyoizotoplular DNA teknikleri	NAA (nükleik asit amplifikasyon) teknikleri: Duyarlılığı %80'dir. Mikobakterileri (<i>M. tuberculosis</i> ve MOTT*) ayırt edebilir. Bu testlerin maliyeti fazladır. Ancak HIV+TB'den kuşkulandığında ve TB olasılığı yüksek olduğu halde ardışık 3 negatif yayma elde edildiğinde yararlı olabilir.
Gastrik aspiratlar	Çocuklar ve bebekler için analiz yapılabilir.
Eritrosit Sedimentasyon Hızı	Nonspesifiktir; çocuklarda yüksek bulunabilir.

*MOTT: mycobacteria other than tuberculosis (*M. Tuberculosis* dışında, başka mikobakteriler)

Belirtildiği gibi en önemli ölçü balgam ve/veya diğer kültür sonuçlarıdır. Ama bekleme süresi de bu yöntemin en büyük dezavantajıdır. Tanının ikinci temel yöntemi ise radyolojidir (112)

HIV enfeksiyonda CD4 T-lenfosit sayısı azaldıkça hastanın klinik tablosu oldukça değişmekte ve atipik hale gelmektedir. Akciğer dışı odakların varlığında, akciğer röntgeninde lezyonlar görülmeyebilir ve saflaştırılmış protein türevi [(PPD) purified protein derivative] negatif olabilir (112). Klinik semptomlar görülmediği için yukarıdaki laboratuvar ve radyolojik yöntemler önem kazanmıştır (156).

4.1.6.3. Yanlış inanışlar

A.B.D.'de özel hastanede yapılmış bir çalışmada tüberküloz vakalarının %50'sine yanlış tanı konmuş olduğu bildirilmiştir (156). Bunun olası nedenleri Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4. Tüberküloz Tanısı Hakkında Yanlış İnanışlar (83)

Yaygın ama yanlış inanış	Düzeltilme
'Hastanın genel durumu kötü olmadığı için aktif TB olduğu söylenemez.'	Aslında: semptomlar ancak ileri bir dönemde ortaya çıkarlar.
'Tüberkülin deri testi (PPD testi/Mantoux testi) negatif ise TB olduğu söylenemez.'	Aslında: PPD (+) olan insanların çoğunun aktif TB'ü yoktur. Diğer yandan aktif TB'lu hastaların %10-25'i PPD'ye yanıt vermezler.
'Hastalığın aktivitesi akciğer röntgeninden anlaşılabilir. Röntgen normal ise TB tanısı ekarte edilebilir'	Aslında: HIV+TB hastalarının %12-14'ünde akciğer röntgeni normaldir.
'Balgam yayma testi iki üç kere negatif çıkıyorsa TB yoktur'	Aslında: yalancı negatif olasılığı \cong %50'dir.
'Aktif TB tanısı için pozitif bir kültür sonucu gereklidir'	Aslında: tedaviye başlamak için PPD (+) olması ve uyumlu bir akciğer röntgeni yeterli olabilir.

Pnömoni veya açıklanamayan bir hastalık nedenli ateş veya öksürük bulunmaması durumu ile TB ekarte edilmemelidir (90). Yalnızca balgam yayma sonucuna dayanılarak TB tanısı konmamalıdır.

4.1.7. Tedavi

4.1.7.1. Amaçlar:

- TB hastalığından kür sağlanması,
- Aktif TB veya TB'un geç etkileri nedenli ölümleri önlemek,
- TB nüksünü önlemek,
- TB'un başkalarına bulaşmasını azaltmak,
- Tedavi ile oluşan ilaç direncinin gelişmesini önlemek. (30, 66).

4.1.7.2. Akciğer ve akciğer-dışı tüberküloz tedavisi

Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen ve Türkiye genelinde (menenjit dışındaki tüm TB tipleri için) uygulanan standart TB tedavi şemaları Tablo 5'te gösterilmiştir. Kombinasyon tedavisinin kullanılma nedeni dirençli suşların ortaya çıkmasını önlemektir (156).

Yeni olgularda, yani direnç gelişmemiş yada nüks olmamış hastalarda basiller bütün bu ilaçlara duyarlı olmalıdır (16).

Tablo 5. Tüberküloz Olgu Tanımlarına Göre Tedavi Şeması (44)

	Başlangıç Dönemi		İdame Dönemi		Toplam süre (ay)
	İlaçlar	Süre (ay)	İlaçlar	Süre (ay)	
Akciğer ve akciğer-dışı	HRZE	2	HR	4-7	6-9*
Menenjit tüberkülozu	HRZE	2	HR	10	12
Kemoprofilaksi	H	6-12			6-12
	HR	4			4
	RZ	2			2

H: İzoniazid; R: Rifampisin; Z: Pirazinamid; E: Etambutol

*Kemik TB'ü için tedaviye 9 ay kadar devam edilmelidir.

Antitüberküloz ajanlar iki gruba ayrılır: birinci seçenek (primer, birincil, major) ve ikinci seçenek ilaçlar (sekonder, ikincil, minör) (156). Yeni olgular için beş farklı

birinci seçenek ilaç kullanılmaktadır: izoniazid (INH veya H), rifampisin (RIF veya R), pirazinamid (PZA veya Z), etambutol (ETA veya E), streptomisin (SM). INH ve RIF en önemli bakterisid ilaçlardır. RIF ve PZA semidorman (yavaşça çoğalan) organizmaları sterilize ederek, öldürmektedir. Dolayısıyla RIF ve PZA diğer ilaçlara karşı dirençli suşların ortaya çıkmasını engellemektedir. SM ve ETA daha zayıf ama yine de etkili ilaçlardır (16). Toplumda INH'e karşı gelişen direnç oranı >%4 ise mutlaka dördüncü bir ilaç (ETA veya SM) kullanılmalıdır (131). Ancak eskiden birinci seçenek ilaçlar arasında olan SM, direnç gelişmesi nedeniyle yeni olgularda artık pek kullanılmamaktadır (13). Özellikler diyabetli, alkolik ve böbrek yetmezliği bulunan riskli hasta gruplarında periferik nöropatiyi önlemek için piridoksin verilebilir (16).

4.1.7.3. Kullanılan dozlar

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçların dozları Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6. Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozları (30,103).

İLAC	DOZ					
	Günlük			Haftada 3 doz (gözetimli)		
	Erişkin (mg/kg)	Çocuk (mg/kg)	Maksimum (mg)	Erişkin (mg/kg)	Çocuk (mg/kg)	Maksimum (mg)
Birinci Seçenek İlaçlar						
İzoniazid	5	10-20	300	15	20-40	900
Rifampisin	10	10-20	600	10	10-20	600
Pirazinamid	15-30	15-30	2000	50-70	50-70	3000
Ethambutol	15-25	15-25	2500	25-30	25-30	1500
Streptomisin	15	20-40	1000	25-30	25-30	1500
İkinci Seçenek İlaçlar						
Amikasin	15-30	15-30	1000	-	-	-
Kapreomisin	15-30	15-30	1000	-	-	-
Protionamid	15-20	15-20	750	-	-	-
PAS	150	150	12000	-	-	-
Sikloserin	10-15	10-15	1000	-	-	-
Ofloksasin	7,5-15	-	800	-	-	-
Levofloksasin	7,5-15	-	1000	-	-	-

4.1.7.4. Menejit tüberkülozu tedavisi

INH, PZA ve protionamid'in BOS'a geçişi iyidir, RIF daha az geçer ve SM ve ETA ancak inflamasyonlu meninkslerden geçer. Tedavide başlangıç döneminde, iki ay boyunca HRZ ve buna ek olarak SM veya ETA veya etionamid uygulaması önerilir. İdame döneminde ise 10 ay boyunca HR uygulanması gerekmektedir. Ciddi enfeksiyonlarda kortikosteroidler önerilir (44).

4.1.7.5. Antitüberküloz ilk seçenek ilaç profilleri (13, 71, 84, 150)

İlk tercih ilaçların farmakokinetik özellikleri Tablo 7'de belirtildiği gibidir.

Tablo 7. İlk seçenek antitüberküloz ilaçların farmakokinetik özellikleri (serumda)

İLAC	C _{max} (mg/L)	t _{max} (saat)	AUC (mg x saat/L)	t _½ (saat)
INH	4	1-2	17	2-3
RIF	14	1-3	71	2-4
PZA	25-30	1,2	420	10
SM	25-50	1-2	-	2-3
ETA	5	3	30	12

C_{max}: Kanda ulaşılan maksimum ilaç konsantrasyonu;

t_{max}:Maksimum kan ilaç konsantrasyonuna (*C_{max}*) ulaşmak için geçen süre;

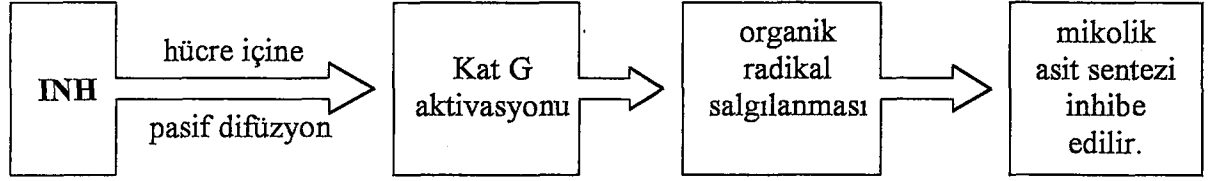
AUC: Eğri altında kalan alan; *t_½*:İlacın yarılanma ömrü.

- İzoniazid (INH)

INH tüm antitüberküloz ilaçlar içinde en güçlü antibakteriyal etkiye sahip olan ilaçtır. INH bakteri hücre duvarının bütünlüğünü bozarak etkisini göstermektedir. Ancak, semidorman organizmalara karşı sadece bakteriyostatik etkisi vardır (57).

INH, basil hücre duvarının mikolik asit sentezini katalaz peroksidaz etkisiyle inhibe etmektedir. Kat G geninin kodladığı katalaz-peroksidaz enzimi, INH tarafından aktive edilir (<http://www.medscape.com/viewarticle/412928>). İzoniazidin etki mekanizması Şekil 1'de özetlenmiştir.

Şekil 1. İzoniazidin Etki Mekanizması



Farmakokinetik Özellikleri: 300 mg INH (5 mg/kg) alındığında ulaştığı serum konsantrasyonu, minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) rahatça aşar. Farmakokinetik parametreler yavaş veya hızlı asetilleyiciler için farklılık göstermekte, besinler ve yaştan etkilenmektedir.

$t_{1/2}$, yavaş asetilleyicilerde 3 saat iken, hızlı asetilleyicilerde 1,5 saat'tir.

Yan Etkileri (y/e): Genelde iyi tolere edilir. Sık görülen ($\geq\%5$) y/e: karaciğer enzimlerin yükselmesi; az görülen ($\geq\%0,1$) y/e: hepatit; periferik nöropati ve ilaca bağlı ateştir. Hepatit ve ilaca bağlı ateş aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Diğer y/e: konvülsiyonlar, artralji, lupus eritematozus, ağız kuruluğu, psikoz, hemolitik anemi, akne ve pellagra'dır (156). Yavaş asetilleyicilerde daha sık y/e görülür (57).

INH dozu 6 mg/kg/gün'ün üzerine çıktığında periferik nöropati oranı %20'ye ulaşabilir. Periferik nöropati, konvülsiyonlar ve santral sinir sistemiyle ilişkili diğer toksik (doza bağlı) advers etkiler piridoksin (B6 vitamini) ile önlenabilir. Profilaktik piridoksin dozu günde 6 mg'dır. Malnütrisyon veya konvülsiyon öyküsü bulunanlarda, gebelerde, diyabetiklerde, yavaş asetilleyicilerde ve renal yetmezlikli hastalarda INH dikkatle uygulanmalıdır (156).

Karaciğer hasarı öyküsü olan hastaların hepatit riski daha yüksektir. INH kaynaklı hepatit yaşla orantılı olarak artış gösterdiği için, ileri yaş gruplarında daha sık görülebilir. Alkol alımı ve parasetamol tedavisi hepatotoksisiteyi kötüleştirir (156).

İlaç kaynaklı deri kızarıklığı ve ateş ile karakterize alerjik reaksiyon, eğer sarılık ile beraber görülüyorsa (hastaların %1'i) tehlikeli olabilir ve ilacın hemen kesilmesini gerektirir.

Etkileşim: INH, RIF'in etkisini artırır (168). PAS, insülin, karbamazepin ve teofilin INH'in etkisini artırır. Prednisolon ve ketakonazol INH'in etkisini azaltabilirler (108). INH, antikoagülanlar, antiepileptikler, vinkristin gibi antineoplastik ajanlar, benzodiazepinler, haloperidol ve trisiklik olmayan antidepresanlar ve teofilinin etkilerini artırabilir. INH, asetaminofenin ve RIF'in hepatotoksik etkilerini artırır (71).

Ayrıca INH kullanılırken ton, somon balığı gibi balıkların yenmesi, balık zehirlenmesine neden olabilir (150, 168)

- Rifampisin (RIF)

Hücre içi organizmaları öldürme etkisi olduğundan (57) TB'da çok yararlı bir ilaç olan RIF, RNA polimeraza bağlanarak, mRNA'nın sentezini inhibe eder (<http://www.medscape.com/viewarticle/412928>).

Farmakokinetik Özellikleri: Oral yoldan alınan RIF hızlı ve neredeyse tamamen emilir. Kadınlardaki kan RIF düzeylerinin, kilo farkından bağımsız şekilde erkeklerdekinden yüksek olduğu fenomeni mevcuttur. Yağlı yemek RIF'in kinetik özelliklerini etkiler. Doku penetrasyonu iyidir. Kristal moleküler yapının bozulması biyoyararlanımda azalmayla sonuçlanacağından, üretim tekniği önemlidir.

Yan Etkiler: Tedavinin ilk gününde serum bilirubin düzeyi normal değerlerini aşabilir ama iki hafta içinde eski haline döner. En sık karşılaşılan hepatik bozukluk kolestazdır. Yüksek karaciğer enzim düzeyleri, sarılık ve bilirubin yükselmesi durumlarında ilaç kesilmelidir. Bu nedenle INH+RIF (HR) kombinasyonunda hepatoksisite daha sık görülmektedir. HR tedavisi alan hastalarla yapılan bir çalışmada karaciğer toksisitesi oranı %10,3 olarak saptanmıştır. Ayrıca HIV enfeksiyonu ve özellikle hepatit C taşıyıcılarında toksisite riski daha fazladır (156).

Sık görülen ($\geq 5\%$) y/e: tedavi başında gözlenen bilirubin yükselmesidir. Az görülen (%0,1-%1 arası) y/e: hepatit, pruritus, grip-benzeri sendrom, ilaç kaynaklı ateş, bulantı, böbrek bozukluğu ve trombositopeni'dir. Haftada iki/üç kez uygulandığında, grip benzeri sendrom ve diğer nadir y/e ortaya çıkabilir. Ayrıca, hastanın idrar, gözyaşı ve ter rengi değişebileceğinden bu, hasta eğitiminde belirtilmelidir (71).

Etkileşim: RIF sitokrom p-450 sisteminde bulunan bazı enzimleri indükler. Böylece o enzim sistemi ile metabolize edilen ilacın itrahi hızlanır ve kan düzeyi düşer. Anlamlı bir şekilde etkileştiği ilaçlar: antiaritmikler (özellikle disopiramid, kinidin, meksiletin ve

propafenon), teofilin, antikonvülsanlar (özellikle fenitoin), oral antidiyabetikler, kloramfenikol, antiretroviraller, proteaz inhibitörleri, barbitüratlar, benzodiazepinler (özellikle midazolam ve triazolam), kalsiyum antagonistler, digitoksin, haloperidol, oral doğum kontrol ilaçları, glukokortikoidler, immunosüpresanlar, ve sülfasalazin. (13, 135)

- Pirazinamid (PZA)

PZA diğer ilaçların etkileyemediği semidorman basillere karşı etkinliğe sahiptir. *M. tuberculosis*'in dışındaki diğer tüm mikobakterilerin PZA'a karşı doğal bir direnci vardır. Bir amilaz olan pirazinamidaz, PZA'yı hücre içinde aktif olan pirazinoik asite dönüştürür.

Farmakokinetik Özellikleri: PZA'nın %30'u pirazinoik asit olarak idrarla atılmaktadır. Besinlerden bağımsız şekilde absorbe edilir.

Yan Etkiler: En önemli y/e: hepatotoksisite ve pürin metabolizmasının engellenmesi, dolayısıyla ürik asit atılımının azalmasıdır. PZA kaynaklı artralji ürik asit birikiminden kaynaklanır. PZA aralıklı verilerle, ürik asit birikimi azaltılabilir. Görülen diğer yan etkiler (%0,1-1%) deride kızarıklık ve bulantıdır.

Etkileşimler: Allopurinol, pirazinoik asidin plazma konsantrasyonlarını artırdığı için PZA kaynaklı artralji için yararlı değildir. Zidovudin, PZA kan düzeylerini düşürebilir. PZA, aspirin, askorbik asit, probenesid ve iyotlu radyokontrast maddeler gibi ürikozürük etkiye sahip ilaçları inhibe edebilir. (71,150)

- Etambutol (ETA)

ETA yalnızca mikobakterilere karşı etkilidir. Mikobakterinin hücre duvarının majör polisakkaridi olan arabinogalaktanın sentezini bozar. Etambutol, hücre içi ETA-LAB proteinleriyle etkileşerek etkisini gerçekleştirir (<http://www.medscape.com/viewarticle/412928>).

ETA'nın en önemli moleküler hedefi arabinosil transferazdır. ETA arabinogalakton ve lipoarabinomanan'ın polimerizasyonu önleyerek mikolik asit sentezini önlemektedir. Ayrıca hem hücre içi hem de hücre dışı olarak diğer ilaçların etkisini de artırabilir.

Farmakokinetik Özellikleri: Hızlı emilir. İlacın yaklaşık %80'i böbreklerden (glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile) değişmeden itrah edilmektedir. BOS'a

geçışı azdır ama diğer dokulara iyi penetre olur. Yağlı besinler ETA'nın kinetik özelliklerini fazla değiştirmez.

Yan Etkiler: ETA'nın en önemli yan etkisi oküler toksisitedir. (%0,1-%1 sıklıkla görülür). Optik nöropati yani retrobulbar nörit iki tiptir: aksiyel fiber hastalık ve periaksiyel toksisite. Aksiyel toksisitede renk seçimi azalır. ETA'nın bu toksik etkisi doza bağlıdır; tedavi zamanında kesilirse geri dönüşümlü olabilir. Tedaviye başlamadan önce göz muayenesi yaptırılmalıdır. Çocuklar ETA'nın bu yan etkilerini ifade edemeyecekleri için dikkatle verilmelidir; küçük çocuklar için zaten önerilmemektedir. Diğer bir yan etki hiperürisemidir. ETA alan hastaların yarısında (%50'si) ürik asidin renal atılımı azaldığından, ürik asit birikmektedir (156).

Etkileşimler: Al-Mg içeren antasidler ETA'un emilimini yavaşlatıp, azaltabilir. (71)

- Streptomisin (SM)

Streptomisin geniş spektrumludur. SM, *M. tuberculosis*'in protein sentezini inhibe eder. SM'in ribozomlar (özellikle amino asit t-RNA) üzerindeki etkisi nedeniyle genetik kod yanlış okunur; dolayısıyla mRNA aktarılamaz.

Farmakokinetik Özellikleri: Oral absorpsiyonu düşük olduğundan, parenteral yolla verilmesi önerilmektedir. İntramusküler (im) injeksiyondan sonra ilaç C_{max} 'a 1-2 saat içinde ulaşır. Glomerüler filtrasyonla itrah edilir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmalıdır. Doku penetrasyonu sınırlıdır.

Yan Etkiler: SM'nin en önemli yan etkisi vestibular ($\geq\%5$), koklear (%1-%5) toksisitedir. Bu y/e genellikle doza bağlıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları (%1-%5) ve böbrek toksisitesi (%0,1-%1) de önemli olabilir.

Etkileşimler: SM'in toksisitesi furosemid gibi diüretikler tarafından potansiyalize edilebilir. SM nöromusküler blokaj yaptığı için pankuronyum, suksinilkolin, tüberkuranyum, dialil-nortroksiferin gibi kas gevşetici ilaçlarla birlikte verildiğinde uzun süren solunum depresyonu yapabilir (71).

4.1.7.6. İkinci seçenek antitüberküloz ilaç profilleri (27)

1. Protionamid

Etionamid ve onun türevi olan protionamidin kimyasal yapısı INH'inkine benzer ve INH gibi mikolik asit sentezini önleyerek, bakteriyostatik etki yapar. İn vitro olarak

2,5 mg/mL konsantrasyonunda çoğu basillerin büyümesini engeller. Düşük düzeyde olsa da INH ile çapraz direnç gelişme olasılığı vardır. Vücuttaki dağılımı iyidir; hem normal hem de inflamasyonlu meninkslere penetre olur. En sık görülen yan etkileri mide-barsak rahatsızlığı ve ağızda metalik tat gelişimidir; hepatit veya periferik nöropati gelişimi de bildirilmiştir (27).

2. Sikloserin

Sikloserin mikobakterinin hücre duvarı sentezini inhibe eder. 5-20 µg/mL konsantrasyonunda bakteriyostatik etkiye sahiptir. Sikloserinin BOS'a geçişi iyidir. Belirgin psikoz, ciddi depresyon ve konvülsiyon gibi nöropsikiyatrik sorunlara neden olabilir. Tedaviye düşük dozla başlanıp, doz yavaş yavaş artırılmalıdır (27).

3. Para-aminosalasilik asit (PAS)

Para-aminobenzoik asit'e (PABA) benzeyen PAS, sülfonamidler gibi PABA'yı inhibe ederek tüberküloz basilinin folat sentezini bozar (86). Suşların çoğu 1-5 µg/mL'lik PAS konsantrasyonlarında inhibe edilmektedir. BOS hariç bütün diğer vücut dokularına ve sıvılarına geniş dağılıma sahiptir. En sık görülen yan etkisi mide-barsak rahatsızlığıdır. Sodyum yüklenmesi ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına da rastlanır (27).

4. Kapreomisin ve amikasin

Kapreomisin *Streptomyces capreolus*'tan elde edilen polipeptid antibiyotiktir. *M. tuberculosis*'e karşı en etkili aminoglikozidlerin biri amikasindir. Amikasin ile streptomisin arasında çapraz direnç yoktur. İkisinde renal toksisite ve ototoksisite riski mevcuttur. Genellikle kapreomisin, amikasin ve diğer aminoglikosid ajanlardan daha iyi tolere edilir. Aralıklı tedavide toksisite riski azalır (27).

- İkinci seçenek ilaçlar için izlem parametreleri

Protionamid ve PAS kullanan hastalarda periyodik olarak hepatik enzimler ölçülmelidir. Aminoglikozid kullananlarda vestibüler durum ve işitme fonksiyonu değerlendirilmeli, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyleri izlenmelidir.

Sikloserin alan hastaların mental durumları değerlendirilmelidir. Piridoksin uygulamasının santral sinir sistemi yan etkilerini azaltabileceği düşünülmektedir.

Protionamid, PAS ile birlikte verildiğinde hipotiroidizm meydana gelebilir. PAS almakta olan kalp hastalarında sodyum birikiminin önlenmesi için biyokimyasal ve semptomatik izlem önerilmektedir (27).

4.1.7.7. Florokinolonlar (Kinolonlar)

4.1.7.7.1. Genel özellikler

- Etki mekanizması:

Florokinolonlar bakterilerde DNA metabolizmasına katılan iki enzim olan tip 2 topoizomerez (DNA giraz) ve tip 4 topoizomerezi inhibe ederler. Bu enzimler bakteri tipine bağlı olarak, antimikrobiyal etkinin primer veya sekonder hedefini oluştururlar. Gram negatif bakterilerde, florokinolonlar daha yoğun olarak DNA giraz'ı inhibe ederken, gram-pozitif organizmalar için ana hedefin tip 4 topoizomerez olduğu ortaya konmuştur. M.tuberculosis'in tip 4 topoizomerez enzimi için geni olmadığı için kinolonların etkisi DNA giraz üzerinde olduğu anlaşılmıştır (47, 60, 123, 167).

- Kinolonların kinetik özellikleri

Kinolonlar bütün vücut dokuları ve sıvılarında dağılır. Kinolonların akciğer parankimasındaki konsantrasyonları serum düzeylerinden daha yüksektir. Hepatik metabolizma bazı kinolonlar için önem kazansa da, ofloksasin ve levofloksasin %100 renal yolla itrah edilirler (123).

- Kinolonların yan etkileri

Kinolonlar en iyi tolere edilen antibiyotik sınıfıdır. En sık rastlanan yan etkileri mide bulantısı, mide-barsak rahatsızlıkları (hastaların %5'inde görülmüştür); deri kızarıklığı, ürtiker ve fotosensitivite gibi alerjik reaksiyonlar (hastaların %1-2'sinde kaydedilmiştir) (155); baş ağrısı, uykusuzluk, huzursuzluk ve baş dönmesi gibi santral sinir sistemi etkileridir. Ancak, kinolonların yan etkileri diğer antibiyotiklerinkinden daha hafif, geçici ve nadiren ilacın kesilmesini gerektiren tarzdadır (75). Levofloksasin, santral yan etkilere ofloksasinkinden daha az yol açar ve nörotoksik etkisi de daha hafiftir. Ayrıca levofloksasin, sparfloksasinin aksine önerilen en yüksek dozda fotosensitivite yan etkisi göstermemektedir (126). Kinolonların in vitro çalışmalarda

gösterilen kondrosit toksisitesi nedeniyle hamile kadınlar, emzirenler ve çocuklarda kullanılmaları sakıncalıdır (155).

- **Etkileşimler**

Kinolonların en önemli etkileşimleri absorpsiyonlarını azaltan antasitler, demir, çinko ve kalsiyum ile söz konusudur. Bu ilaçlar kinolondan dört saat sonra alınmalıdır; aksi takdirde antasit veya sukralfat kinolonların biyoyararlanımı %85 oranında azaltabilir. Bazı kinolonlar (enoksasin, grepafloksasin, siprofloksasin) teofilin düzeylerini yükseltebilirlerken, bu etkileşim ofloksasin ve levofloksasin için pek anlamlı değildir (123).

4.1.7.7.2. Antitüberküloz etki

Florokinolon antibiyotikler mikobakterilere karşı çok etkilidirler. Bu gruptaki en güçlü antitüberküloz ajan sparfloksasindir (145). İn vitro koşullarda sparfloksasin ve levofloksasin'in anti-mikobakteri etkisi siprofloksasin ve ofloksasinden daha üstün bulunmuşlardır (102, 126).

Ofloksasin eşit miktarda D- ve L- izomerleri içerir. Levofloksasin ofloksasinin sadece L-izomeridir ve *M. tuberculosis*'e karşı ofloksasin'in iki katı kadar etkilidir. Farmakokinetik olarak her iki ilaç da absorbe edilir ama levofloksasin'in makrofaj hücre içi konsantrasyonu ofloksasin'inkinden daha fazladır (iç/dış oranı levofloksasin için 38-44; ofloksasin için 27,1) (115). Ofloksasin'in MİK'da insan makrofajları içindeki *M. Tuberculosis*'e karşı in vitro bakterisid etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Hem bölünmekte olan, hem de çoğalmayan bakterilere karşı antitüberküloz etkilidir. Levofloksasin'in makrofaj içinde hücre-içi aktivitesi ofloksasin'inkinin iki katıdır (167). Sparfloksasin ve gatifloksasin'in in-vitro potent antimikrobiyal etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (11, 47).

Levofloksasin'in gösterdiği bu üstünlük hem hassas hem de dirençli suşlarda görülmektedir. Levofloksasin, ETA ve INH ile sinerjistik etki göstererek, INH+RIF veya INH+SM dirençli suşları bile öldürebilir (115).

Tanzanya'da yapılmış bir çalışmada standart antitüberküloz HRZE rejimi HR+siprofloksasin (HRC) ile karşılaştırılmıştır. Siprofloksasin'in sterilizasyon (yani makrofaj içinde saklanan semidorman halinde olan basilleri temizleme) gücü PZA'dan

daha zayıf bulunurken, INH ile siprofloksasin'in karşılaştırılmış olduğu bir çalışmada siprofloksasin'in erken bakterisid etkisi INH'inki kadar yararlı bulunmuştur (74).

4.1.7.7.3. Kinolonların çok ilaca dirençli tüberküloz tedavisinde kullanımı

Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) hakkında daha detaylı bilgi için bkz. Bölüm 4.1.9.5.2.'e.

Klinik çalışmaların çoğu, dirençli tüberkülozlu hastalarda yapılmıştır. Yeni olgularda 9 aylık bir süre boyunca yapılan bir çalışmada etambutol yerine ofloksasin verildiğinde, balgam yayma ve kültür çevirme sonuçları benzer bulunmuştur. (47) Levofloksasin'in diğer antitüberküloz ilaçlarla sinerjistik etkisi var. Levofloksasin'in INH, ETA ve RIF kombinasyonlarının ÇİD suşları yok etmek için etkili olduğu kaydedilmiştir (126). MİK olan 0,63-1,25 mg/L'lık konsantrasyonlarda, *M. tuberculosis*'in ofloksasine karşı in vitro direncinin düşük olduğu ve çoğu suşların (%92) duyarlı oldukları bulunmuştur (164).

Ofloksasin'in ÇİD-TB rejiminin bir bileşeni olarak günde 800 mg dozunda uygulandığında balgam kültürü negatifleşme süresini azalttığı rapor edilmiştir (164). ÇİD suşlara karşı kullanılan kinolonların MİK düzeyleri, duyarlı suşlar için gerekenden 4-32 kat daha yüksektir. Yani dirençli suşlara karşı etkileri daha zayıftır. Yeni kinolonlar olan sitafloksasin ve gatifloksasin'in MİK₅₀ açısından levofloksasin'den 8 kat daha etkili oldukları ve dolayısıyla ÇİD-TB kontrolü için faydalı olabilecekleri gösterilmiştir (145).

Hong Kong'da yapılmış retrospektif, karşılaştırmalı bir çalışmada HIV-negatif ÇİD-TB'lu hastalar ofloksasin veya levofloksasin içeren ilaç rejimleriyle tedavi edilmişlerdir (162). Ofloksasin grubunda (n=53) 43 kişideki basillerin ofloksasin'e duyarlı olduğu saptanmış ve bunların 37'sinde kür sağlanmıştır. (Kür, balgam kültürünün pozitifken negatife çevirildikten sonra arka arkaya 6 ay süresince negatif kültür sonuçları elde edilmesiyle birlikte toplam 18-24 aylık tedaviyi tamamlanması). Ofloksasin'e dirençli olduğu saptanan 10 kişinin ancak 5'i iyileşmiştir. Levofloksasin grubunda (n=10) 7 kişinin ofloksasin'e duyarlı oldukları bulunmuş ve tümü başarıyla tedavi edilmiştir. Ofloksasin'e dirençli olan 3 kişinin 2'sinde levofloksasinin içeren kombinasyon ilaç rejimleriyle kür sağlanmıştır. Toplam tedavi başarısı %80 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kavitasyon varlığı, ofloksasin'e karşı direnç varlığı ve düşük

hasta uyuncu tedavi sonucunu öngördüren faktörler olarak belirlenmiştir. Kavitasyon varlığının (daha aside kayan pH farklılığı nedeniyle) ilaç penetrasyonunu önlemiş olabileceği düşünülmüştür (162). Bu çalışmada kültür sonuçları erken dönemde (ilk 3 ay içinde) negatifleşmiş olan hastaların iyileşme oranları yaklaşık %100 olarak kaydedilmiştir. Üç aylık tedavi sonrasında kültür sonuçları halen pozitif gelen 13 hastaların 11'inde tedavi başarısızlıkla sonuçlanmış veya hastalar kaybedilmiştir.

Hastanemizde yapılmış olan retrospektif bir çalışmaya göre ofloksasin içeren ÇİD-TB rejimlerin ofloksasin içermeyenlerden daha üstün oldukları kaydedilmiştir (139). Bu çalışmada iyileşenlerin %84'ünün ofloksasin almış oldukları görülmektedir. Ofloksasin içeren rejimlerle %79 (n=102/129) oranında başarılı sonuç (successful outcome) kaydedilmiştir. ÇİD-TB hastalarında ikinci seçenek ilaçlar arasında hiçbir olguda yan etkiler nedeniyle ofloksasinin kesilmesi gerek görülmemiştir. Bu çalışmada olguların %73'ünde başarılı sonuç tespit edilmiştir (139).

A.B.D. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)'nin onayladığı endikasyon listesinde ilk seçenek ilaçlara dirençli ÇİD ve atipik mikobakteri infeksiyonlu hastalar için kombinasyon tedavisi kapsamında bir kinolonun bulunması uygun görülmüştür (155).

4.1.7.7.4. Kinolonlara karşı direnç gelişimi

Yoğun bakım servislerinde daha geniş kullanıma sahip olan florokinolonlara karşı direnç gelişmiş olduğu görülmektedir. Özellikle daha önce yetersiz kinolon dozuyla tedavi girişiminde bulunulmuş hastalarda direnç sorunları ortaya çıkabilir (155). Söz konusu direnç olasılığı nedeniyle ofloksasin'in düşük dozda (≤ 300 mg/gün) kullanımı önerilmemektedir (164).

4.1.7.7.5. Kinolonlar ve HIV+TB

Eşzamanlı AIDS hastalığı bulunan TB'lu hastalarda kinolonların yararı henüz kanıtlanmamıştır. İlk seçenek ilaç olarak seçilebilmeleri için yeterince destekleyici kanıt yoktur (47).

4.1.7.8. Tedavi başarısızlığının nedenleri

Hasta izlemi başlangıçta ayda bir, daha sonra iki ayda bir yapılmalıdır (16). Tedavinin başarısız olması genellikle uyumsuzluktan kaynaklanmaktadır. Tedavi

başarısızlığının kısmen ilaç direncinden kaynaklanabileceği de düşünölmelidir. Tedaviye yeni ilaçlar eklenecekse, hastanın henüz almamış olduğu en az iki veya tercihen üç farklı ilaç ilave edilebilir. Hasta tedavi alırken sürekli izlenmelidir.

Başarısızlığın diğer nedenleri yetersiz ilaç rejimi, tedavinin erken kesilmesi, ilaç toksisitesi ve birincil dirençtir (112).

Günümüzde TB kaynaklı mortalitenin gittikçe artmakta olduğu görölmektedir; bunun önlenmesi aşağıda belirtilen maddelerin gerçekleştirilmesiyle mümkün olabilir:

1. Dünya çapında hekimlere ve eczacılara TB hakkında iyi bir eğitim verilmelidir.
2. HIV'li ve TB'u nüks eden hastalar hastaneye yatırılmalıdırlar.
3. Tüm tedavi dönemi boyunca hasta izlem programı düzenlenmelidir.
4. Sabit-doç bileşikleri kullanılmalıdır.
5. Mümkünse profilaksi kullanılmalıdır.
6. İlaç direnci, HIV ve göç göz önünde bulundurulmalıdırlar.

4.1.8. Profilaksi (80)

4.1.8.1. Aşı ve Deri Testi

- Deri Testi

Tüberkülin testi tek başına tanı için değil, genelde aşılama ve temashıların (TB hastasıyla yakın temasta bulunanların) izlenmesi programları için kullanılır. Hastalara ya Mantoux-PPD gibi bireysel bir test ya da Heaf gibi tarama testi yapılır. Testin pozitif olması lokal, T lenfosit kaynaklı, inflamatuvar bir tepkiye bağlıdır. AIDS'li hastada yalancı negatiflik görölebilir, çünkü AIDS'li hastada aşırı-duyarlılık daha yavaş ortaya çıkar. İnfekte olduğu halde test sonucu negatif olan hasta oranı %10-25'tir (44).

Bireysel Test

PPD tarama amaçlı bir test değildir; hastalara bireysel olarak uygulanır. 0,1 mL 1:1000 PPD intradermal yolla injekte edilir. 48-72 saat sonra endürasyon çapı ölçölür ve eğer 10 mm'dan daha büyükse sonuç pozitif kabul edilir. Ancak HIV ile infekte olmuş, balgam sonucu pozitif olan olgularla temashı kişiler veya akciğer röntgeninde tüberküloz yara izleri görölen kişiler için endürasyon çapının >5 mm olması ile sonuç pozitif sayılabilir (44). Endürasyon çapının <5 mm olması ise kesin negatif sonuç olarak kabul edilirken, 5-10 mm arasındaki değerler tartışmalıdır.

Tarama Testi

İngiltere’de uygulanan Heaf testi, tarama amacıyla kullanılan bir testtir; PPD ile kaplanmış altı küçük iğne aynı anda yay-ayarlı bir tabanca ile deri içine batırılır. Heaf test sonucu üç ile on gün içinde birbiriyle karışan papüllerin varlığı ve endürasyon çapı ölçümüne dayanmaktadır. (98)

Tüberküloz deri testlerin değerlendirilmeleri Tablo 7’de özetlenmiştir (16).

Tablo 7. Tüberküloz Deri Testlerinin Değerlendirilmeleri

<i>Heaf sınıfı</i>	<i>eşdeğer PPD endürasyon çapı</i>	<i>Yorum</i>
Heaf 0-1:	PPD: <5 mm	Negatif
Heaf 2:	PPD: ≥5 & ≤14 mm	Pozitif
Heaf 3-4:	PPD: ≥15 mm	kesin pozitif

- *Tüberküloz aşısı*

BCG (Bacille Calmette Guerin) tüberküloz aşısı 1954 yılından beri İngiltere’de 13 yaşındaki okul çocuklarına uygulanmaktadır. Bazı ülkelerde ve durumlarda doğumdan 6 hafta sonra bebeklere de yapılır. Aşılamanın nedeni tüberkülozun küçük çocuklarda hızlı ilerlemesidir.

Eğer tüberkülin testi negatif ise BCG yapılabilir (80). İntradermal yolla uygulanan aşının, uygulama zamanına kadar etkinliğini koruyabilmesi için buzdolabında saklanması gerekir. Doz yetişkinler ve büyük çocuklar için 0,1 mL, bebekler için ise 0,05 mL’dir.

Aşının koruyuculuğu en az 10-15 yıldır (91). BCG aşısının koruyuculuğu değişken olduğu için yeni aşilar geliştirilmektedir (131). İngiltere’de önümüzdeki on sene içinde piyasaya çıkarılması planlanan yeni bir tüberküloz aşısının faz I klinik araştırmaları yapılmaktadır (91, 99).

4.1.8.2. Temaslı izlenmesi (*contact tracing*).

TB insandan insana bulaşır. Hastalığın bulaşmasını önlemek ve eğer bulaşma varsa erken dönemde diğer hastaları tespit etmek için tarama yapılmalıdır. Özellikle hastanın birlikte yaşadığı aile bireyleri, son ayda temasta bulunduğu kişiler, hasta ile

aynı mutfak ve banyoyu paylaşanlar ve bazen okul veya iş arkadaşları taranmalıdır. Temaslı izlenme programları bulaşıcı hastalıkları uzman üyelerinden oluşan sağlık ekibi tarafından gerçekleştirilmelidir (91).

4.1.8.3. Kemoprofilaksi

İnfekte olan fakat hastalık gelişmeyen kişilerin tüberkülin testi pozitifdir ve çekilen akciğer röntgeni normal görülür. Bazı kaynaklarca girişim gerekmez. Ancak bu olgular için çoğu merkezler kemoprofilaksiyi tavsiye ederler. Özellikle HIV'li aşılanmamış hastalar için 6-12 ay boyunca günde en fazla 300 mg olacak şekilde 10 mg/kg/gün dozunda INH ile (85) profilaksiye başvurulur. 'The Centers for Disease Control and Prevention' Merkezi alternatif olarak iki ay boyunca 600 mg/gün dozunda RIF + 25 mg/kg/gün dozunda PZA verilmesini önermektedir (16, 44). Tedavi süresinin daha kısa olmasından dolayı uyunç da daha iyidir Yapılan bir çalışmada 2 aylık RIF+PZA alan hastaların tedaviyi tamamlama oranı %71 olarak, 6 aylık INH alan hastaların tedaviyi tamamlama oranı ise %59 olarak bulunmuştur. Ancak RIF+PZA kombinasyonu INH'ten üç kat daha hepatotoksik bulunmuştur (89). Diğer bir alternatif tedavide dört ay boyunca RIF veya RIF+INH kombinasyonu kullanılması önerilmiştir (13).

Aşılanmış çocukların tüberkülin testi kesin pozitif (Heaf 3-4 \equiv PPD>15 mm) veya aşılanmamış çocuklar için tartışmalı pozitif bulunduğu (PPD>5 mm), (16) akciğer röntgeni normal ve hasta asemptomatik olsa da, kemoprofilaksi tedavisi başlatılır. Çocuklara altı ay boyunca 5-10 mg/kg/gün dozunda INH kemoprofilaksisi verilir.

Çocuklar ve adolesanların tüberkülin testi negatif ise 6 hafta sonra test tekrarlanır ve tekrar negatif çıkıyorsa BCG uygulanır. Eğer ikinci tüberkülin testi pozitif ise aktif tedaviye başvurulur.

Yeni doğanlar için, yayma (+) annelerden doğan bebeklere 3 aylık INH kemoprofilaksisi önerilir. Bu 3 aylık dönemden sonra tüberkülin testi pozitif gelirse 3 aylık profilaksi daha verilmelidir. Eğer klinik semptomlar mevcutsa ve röntgende değişiklikler varsa tam kemoterapi başlatılmalıdır.

Bazı gelişmekte olan ülkelerde profilaksinin yararları (özellikle tüberküloz kontrol altına alınamıyor, doğru bir şekilde tanı konulup tedavi edilemiyorsa)

tartışmalıdır. Yayma pozitif hastaların yakınları, TB prevalansı yüksek olan ülkelerde veya bölgelerde yaşayanlar ve HIV'li kimseler profilaksiden yarar görebilirler (112). Ayrıca önleyici tedavi her hasta için kişiselleştirilmelidir. Önleyici tedavi infekte olan kişilerin bakteri sayısını azaltır ve böylece morbidite azalır. Bir çalışmada PPD sonucu pozitif olan kişilerde INH kemoprofilaksisinin klinik hastalığı %70-80 oranında azalttığı kaydedilmiştir (156).

4.1.9. Antitüberküloz ilaçlara karşı direnç gelişimi

4.1.9.1. Direncin nedenleri ve olumsuz etkileri

İlaç direnci gelişmesinin nedeni yetersiz ilaç reçetelenmesi ve hasta uyumsuzluğudur. 1950'li yıllardan beri kombinasyon ilaç tedavileri direnci yenmek için etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. 1950 ile 1980 yılları arasında ilaca direnç gelişimi sınırlı kalmış; ancak 1990'dan beri birçok ÇİD-TB salgını rapor edilmiştir. Bu salgınların çoğuna HIV enfeksiyonu eşlik edilmiştir. ÇİD enfeksiyonunun yayılma nedenleri tanının geç konması, izolasyon önlemlerin geç ve yetersiz yapılması ve yetersiz havalandırmadır. Uluslararası ticaret ve ülkelerarası göç nedeniyle gelişmiş ülkelerin ÇİD olgu oranı da artmıştır. Bu artışın asıl kaynağı da gelişmekte olan ülkelerdir (106,133). Hem birincil hem de edinilmiş ilaç direnci, mortalite ve morbiditeyi artırarak tüm dünyadaki tüberküloz sorununu kötüleştirmektedir (112). Direncin en belirgin etkisi TB'un iyileşme oranında bir düşüşün olmasıdır (31).

4.1.9.2. Direnç çeşitleri

İki tip ilaç direncinden söz edilebilir: birincil (primer) ilaç direnci ve edinilmiş (sekonder/kazanılmış) ilaç direnci. Edinilmiş (sekonder/kazanılmış) ilaç direnci, daha önce en az bir ay antitüberküloz ilaç tedavisi almış olan hastada ilaca karşı direnç gelişmesi, birincil (primer) ilaç direnci ise daha önceden antitüberküloz tedavi öyküsü bulunmayan hastadan üreyen *M. tuberculosis* suşlarının ilaca karşı direnç oluşmasıdır (106). Tekrar tedavi alan (retreatment) olgularda bulunan direnç oranı yeni olgulardakinden daha yüksektir. Tekrar tedavi alan olguların ortalama ÇİD prevalansı %13 olarak bulunmuştur (106).

Edinsel direnç genelde tedaviye uyumlu olmayan hastada gelişir. Birincil ilaç direnci HIV'li hastalarda sık görülür ve mortalitesi yüksektir. Tek bir ilaca karşı direnç

gelişebilir. Diğer ilaçlara karşı direnç gelişiminden bağımsız olarak, hem INH hem de RIF'e karşı direnç gelişimi 'çok ilaca direnç (ÇİD)' olarak tanımlanır (106).

4.1.9.3. Tüberküloz epidemiyolojisi ve direnç

ÇİD-TB'da ölüm oranının %50-80 arasında olduğu kaydedilmiştir ve eğer tedavi alınmazsa, tanıdan sonraki 4-10 hafta içinde ölümlerle sonuçlandığı bildirilmiştir (<http://www.medscape.com/viewarticle/412928>).

35 ülkeye ait verilerin derlenmiş olduğu bir çalışmada *M. tuberculosis* suşlarının ortalama %9,9'unun en azından bir ilaca karşı direnç gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (106).

İsrail'de yapılmış olan bir araştırmada ÇİD oranı %8,5 olarak (eski Sovyetlerden göçmenlerin oranı %17) ve izoniazid direnci %16 olarak saptanmıştır. Hastaların büyük bir kısmının göçmen, Rus Yahudileri, Arap ve Etiyopya'lılardan oluştuğu görüldüğünden, yüksek riskli olarak değerlendirilen ülkelerden gelen göçmenlerde TB taramasının uygun olabileceği söylenmiştir (46).

DSÖ ve IUTLD (International Union against Tuberculosis and Lung Disease) tarafından yapılan küresel bir araştırmada direnç prevalansı ölçülmüştür. Özellikle Estonya ve Litvanya olmak üzere Doğu Avrupa ülkeleri ve Rusya'da ÇİD-TB'un ciddi bir sağlık sorunu olduğu düşünülmektedir. Hindistan ve Çin'de de aynı sonuca varılmıştır. Dünyanın ÇİD-TB olgularının %75'i Çin ve Hindistan gibi çok nüfuslu Asya ülkelerinde bulunduğu saptanmıştır. Afrika ülkeleri ÇİD tarafından henüz çok ciddi bir şekilde etkilenmemiştir. Diğer yandan ilaca duyarlı tüberküloz tedavisinde birinci seçenek ilaçlar denenmeden, ikinci seçenek ilaçların kullanımı uygun değildir (36).

Eski Sovyetler Birliği, Hindistan ve Çin'de ÇİD-TB oranı %3'ün üstündedir. DSÖ'nün 9615 olguyu içeren bir araştırmasına göre HIV varlığı, ÇİD-TB gelişimi için bağımsız bir risk faktörü değildir. Bir uyuşturucu bağımlılığı tedavi polikliniğinde yapılmış küçük (n=13) bir çalışmada HIV pozitif olunması durumunun, ÇİD-TB riskini artırdığı bildirilmiştir (<http://www.medscape.com/viewarticle/412928>).

Teksas'da belirlenen yeni ÇİD olgularının %86'sını göçmenler oluşturmaktadır. ÇİD-TB oranının özellikle Meksika sınırı yakınlarında daha yüksek olduğu bulunmuştur (56).

- *Türkiye ve ÇİD*

Türkiye’de yapılmış olan ve 1992-1999 yılları arasında ÇİD-TB’lu 158 hastanın izlenmiş olduğu bir çalışmada, hastaların %39’unda ilaç yan etkisi nedeniyle en azından bir ilacın kesilmiş olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada ofloksasin kullanımı ve (genç) yaşın tedavi sonucu üzerinde olumlu etkisi bulunduğu belirlenmiş ve en az 6 ay boyunca negatif yayma ve kültür gözlenmesi olarak tanımlanan ‘başarılı sonuç (olası iyileşme)’ hastaların %77’inde kaydedilmiştir.

Türkiye’de bütün antitüberküloz ilaçlar reçetesiz satın alınabildiği için ÇİD oranının yüksek olması beklenir (139). 1994’te yayınlanan ve Türkiye’de yapılan bir çalışmada direnç oranının yüksek olduğu bulunmuştur. SM’e karşı birincil direnç %20,6 olduğu için, artık dördüncü ilaç olarak ETA’ün tercih edilmesi gerektiği düşünülmüştür. Özellikle tek ve iki ilaca karşı edinsel direnç oranlarının %19 civarında olduğu ve bunlar arasında en yüksek oranda(%36,2) edinsel direncin RIF’e karşı gelişmiş olduğu ortaya çıkmıştır (138).

Elazığ’da yapılmış olan bir çalışmaya göre kitle tarama yöntemlerinin etkili olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada tüberküloz dispanserlerinin devlet, SSK ve üniversite hastaneleri ile entegre çalışmaları gerektiği önerilmektedir. Ayrıca bütün TB hastalarının ve yakınlarının detayları verilerinin bilgisayara kaydedilmesi önerilmektedir. Böylece yetersiz izlem nedeni sorunlar giderilebilir (54).

İzmir’de yapılmış olan epidemiyolojik bir çalışmada yüksek nüks oranı (%22) ile kontrol programların yetersizliği gösterilmiştir. Bu çalışmada radyolojik bulgularda hastaların %99’u infiltrasyon, %66’sı ise kavitasyon göstermiştir (3).

Türkiye’nin güneydoğusunda (Gaziantep) yapılan bir çalışmada (n=199) sıvı besiyeri olan BACTEC® yöntemi ile *M. tuberculosis*’nun birinci seçenek ilaçlara duyarlılığı araştırılmıştır. Sadece bir ilaca dirence olguların %17,6’sinde rastlanırken, iki ilaca birlikte dirence olguların %15,6’sında üç ilaca birlikte dirence ise olguların %12’inde rastlanmıştır. İki ilaca birlikte dirençli olgularda INH+RIF direnci en sık (%10,1) karşılaşılan kalıp olmuştur; bunun yanı sıra INH+RIF+ETA’ya direnç gelişen olguların oranı da %6,5 olduğu için, toplam ÇİD oranı %16,6 olarak değerlendirilmiştir (7).

4.1.9.4. Birinci seçenek antitüberküloz ilaçlara karşı gelişen direncin genetik özellikleri

M. tuberculosis'in ilaca karşı direnç gelişimi, genlerde mutasyona neden olmuştur. Bu mutasyonların sonucunda ilacın moleküler hedefinde veya MİK gibi ilacın etkili konsantrasyonunda bir değişiklik meydana gelir (<http://www.medscape.com/viewarticle/412928>).

Antitüberküloz ilaçlara karşı direnç gelişimi değişmektedir. Örneğin etionamid, sikloserin, kapreomisin, viomisin, tiyosetazon'a karşı direnç gelişimi yüksek olasılıklı olarak sınıflandırılırken, INH, SM, kanamisin, etambutol ve PAS'a karşı direnç gelişimi orta olasılıklı olarak ve RIF'e karşı direnç gelişimi ise düşük olasılıklı olarak sınıflandırılmıştır.

4.1.9.5. Dirençli tüberküloz için tedavi yaklaşımları

ÇİD-TB tedavi ilkeleri:

1. İlaça duyarlı olduğu tespit edilen hasta en az üç farklı ilaçla tedavi edilmelidir.
2. Hasta iyileşene kadar gözetimli tedavi gereklidir.
3. Hasta tedavi sırasında sabit-doza bileşikleri ile direncin ortaya çıkması engellenmelidir.

ÇİD-TB için patojenin duyarlılık gösterebileceği beş farklı ilaç ile tedaviye başlanması ve tedavinin balgam negatif olana kadar sürdürülmesi önerilir. İdame döneminde ise en az üç farklı ilaçla tedavi uygulanması ve tedaviye en az 9 ay daha devam edilmesi önerilir. HIV-pozitif hastalar için tedaviye ilk negatif kültürlerden sonra en az bir sene daha devam edilmelidir (16).

Kullanılabilecek ikinci seçenek antitüberküloz ilaçlar; PAS, kapreomisin*, klofazimin*, sikloserin, protionamid, etionamid, kanamisin*, streptomisin, siprofloksasin, ofloksasin, rifabutin [* Türkiye'de mevcut değildir (72)]'dir.

Dirençli tüberküloz olgularına yalnızca uzman hekimler tarafından bakılmalıdır. ABD'de genel olarak %7,1 (156) olarak bildirilen oranla tüberküloza karşı direnç görülme oranı, HIV-pozitif hastalarda HIV'li olmayan hastalara 4 kat daha yüksektir (16). ABD'de en sık direnç gelişen ilaçlar INH (%4,1) ve SM (%3,9)'dir (156).

4.1.9.5.1. Tek ilaca direnç

Sadece INH'a karşı direnç gelişimi söz konusu olabilir. PZA, ETA veya RIF'e karşı tek başına direnç gelişimi sık görülmez. Tek ilaca karşı gelişen dirençli tüberküloz için önerilen ilaç rejimleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Tek İlaça Karşı Gelişen Dirençli tüberküloz için Önerilen İlaç Rejimleri (16)

Direnç gelişen ilaç	Direnç gelişiminde uygulanacak tedavi		Toplam süre
	Başlangıç dönemi	İdame dönemi	
INH	RZE+SM x 2 ay	RE x 7-10 ay	9-12 ay
PZA	HRE x 2 ay	HR x 7 ay	9 ay
ETA	HRZ x 2 ay	HR x 4 ay	6 ay
RIF	HZE x 2 ay	HE x 16 ay	18-24 ay

Genellikle RIF'e karşı tek başına direnç gelişmez; ancak INH'la birlikte gelişebilir. Kombine ilaç direnci, birden fazla ilaca karşı gelişmiş, ÇİD olmayan dirençtir. En sık rastlanan ikili direnç durumu SM+INH direncidir. Tedavi olarak, başlangıç dönemi RZE 2 ay süreyle + idame dönemi 10 aylık RE önerilmektedir (16).

4.1.9.5.2. Çok İlaça Direnç (ÇİD) - [Multi Drug Resistance (MDR)]

ÇİD diğer ilaçlardan bağımsız olarak, hem INH'a hem de RIF'e karşı gelişen direnç olarak tanımlanmaktadır.

ÇİD tedavisi hem hasta, hem de uzman hekim ve diğer personel için zahmetli ve karışıktır. Her hastanın tedavisi bireysel olarak planlanmalı, yakından izlenmeli ve hem hastanede yatan hem de ayakta tedavi alan tüm hastalarda baştan sona kadar gözlemlenmelidir.

Tedavinin başlangıç fazında, balgam kültürü negatif gelene kadar en azından beş ilaç kullanılmalıdır. Bundan sonra devam eden fazda, in vitro duyarlılığı ortaya konmuş olan en az üç ilaç 9-24 ay daha kullanılmalıdır (16). Hastalar, mikroorganizma yayılımını önlemek üzere tasarlanmış olan negatif basınçla havalandırılan odalara yatırılmalıdırlar.

4.1.9.5.3. Başarılı ÇİD tedavisine engel olan faktörler

ÇİD-TB tedavisi için en büyük engel ve sorun yoksulluktur. Yoksul hastalar pahalı ilaçları karşılayamazlar ve uzman hekimlerden yararlanamazlar. İngiltere’de yapılan bir çalışmada ÇİD-TB tedavisinin TB’lu hastalara ilaca duyarlı tüberküloz tedavisinin on katı maliyete neden olduğu bildirilmiştir (<http://www.medscape.com/viewarticle/412928>). Türkiye’de tüberkülozlu hastalar ilaç ücretinden muaf tutuldukları için iyileşme oranları yüksektir (139). Maddi gücü zayıf hastalara ücretsiz tedavi sağlanmadıkça AIDS ve ÇİD-TB gibi kronik infeksiyonların yayılması devam edebilir (38).

Tüm dünyada ÇİD-TB hastalarının çoğu genç-orta yaşlı, HIV-negatif ve başka hastalığı bulunmayan yetişkinlerdir. Ne yazık ki bunların küçük bir azınlığı etkin bir tedavi alır; çoğunluk ise uygun tedavi almayarak bulaşıcı kalırlar. Hastaya geç tanı konması ve etkili tedaviye başlanması sırasında yapılan gecikmeler ile başarısız tedavi sonuçları arasında önemli bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir. Bazen tedavi sırasında yapılan antibiyogram sonuçlarının dikkate alınmadığı görülmektedir. Antibiyogram sonucu ilaca karşı gelişen direncin dikkate alınması tedavinin başarısını daha da artırabilir (38).

4.1.9.5.4. ÇİD-TB tedavisi için yeni yaklaşımlar

İmmünomodülatör tedavinin, ÇİD-TB tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir (Bkz. Bölüm 4.4.6). ÇİD-TB hastaları antibiyotik olmayan ilaçlarla da tedavi edilebilir. Fenotiyazinler makrofajlar içinde yoğunlaşırlar. ÇİD-TB’u inhibe etmek için fenotiyazinlerin gerekli doku konsantrasyonuna (0,5 mg/L) ulaşılabilmesi için antipsikotik tedavi dozlarının kullanılması uygundur. Tiyoridazin, klorpromazin kadar etkili olması ve yan etkilerinin daha az olması nedeniyle tercih edilen ilaç olabilir. Ancak kapsamlı klinik araştırmalar gereklidir (<http://www.medscape.com/viewarticle/412928>).

Kendisine karşı direnç gelişen ilacın tekrar mikroorganizmaya karşı etkili hale getirilmesini amaçlayan gen tedavi çalışmaları ümit vermektedir; ancak bu yöntem henüz geliştirilmiş değildir (<http://www.medscape.com/viewarticle/412928>).

4.2. Uyunç ve uyunçsuzluk

4.2.1. Tanımı ve önemi

İlaç uyunçsuzluğu, hastanın almadığı veya yanlışlıkla aldığı (mesela yanlış zaman, miktar vb.) doz sayısı olarak ifade edilir. Uyunç sorunu, amaçlanan terapötik sonuca ulaşılmasında önemli bir engeldir. Uyunçsuzluk farklı şekillerde görülebilir: yanlış doz almak, ilacı yanlış zamanda almak, ilaç almayı unutmak, tedaviyi erken bırakmak vb. Tüberkülozda uyunç, bulaşıcı bir hastalık olması nedeniyle hipertansiyon veya diyabetteki uyunçtan daha fazla önem kazanmıştır (140).

Farmakoterapiye uyunçsuzluk oranı yaşlılarda ortalama %40 olup, çocuklar ve gençlerde de %13-%19 uyunçsuzluk görülmektedir.

Başarılı ilaç tedavisinin en önemli faktörü olan uyunç için, hem hastanın ilaç alma konusunda uyumlu olması hem de hekimin uygun ilaç rejimini yazıp, izleme konusunda dikkatli olması gerekir (16). Klinik eczacılar hem hastanın tedaviye uyunçunu düzeltir hem de uygunsuz reçete yazılmasını önlerler (33).

Uyunçsuzluk bir davranış bozukluğu olarak da görülebilir. Bunun düzeltilmesi için uyunçsuzluk risk faktörlerinin tespit edilmesi ve uygun girişimlerin eczacı tarafından planlanması gerekir (100). Uyunçlu hastaların, kendi sağlıklarına özen gösterdikleri ve kendilerine daha iyi baktıkları görülmüştür (22).

Uyunç kelimesi itaat anlamına gelmektedir. Hastadan beklenen sadece direktiflere itaat etmesi değil, sağlık personeli ile birlikte kendi tedavisini sahiplenip, katılmasıdır. Bu nedenle günümüzde 'uyunç' teriminin yerine 'hastanın tedaviye katılımı' (concordance) ifadesinin kullanılmasının daha uygun olduğu düşünülmektedir (154).

4.2.2. Ölçme

Tüberküloz hastasının uyunç, reçetenin doğruluğu ve sürekliliği tedavi boyunca izlenmelidir (16). Bu izlem İngiltere'de hem uzman hemşireler hem de eczacılar tarafından gerçekleştirilmektedir. Hastanın kullandığı tablet sayısının tedavi amaçlarına uygun olup olmadığının tespiti için ayda bir tablet kontrolleri ve idrar testleri yapılmalıdır (çalışmamızda bu kontroller yapılmıştır). Uyunç, ilacın kan ve idrar düzeylerinin ölçümü veya renk testleri gibi direkt yöntemlerle ve hasta görüşmeleri, tablet sayımı, randevu kayıtları, reçete repete edilme kayıtları ve sağlık sonuçlarının

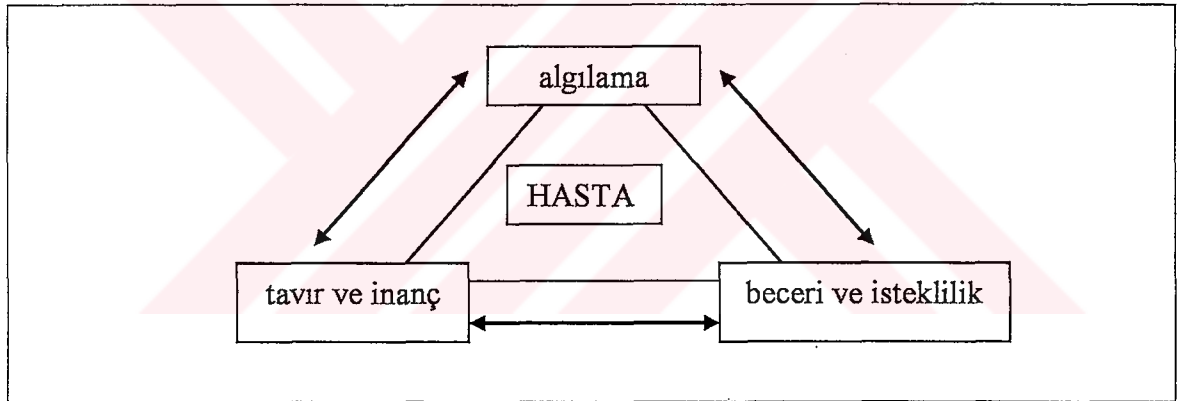
durumu gibi dolaylı yöntemler kullanılarak ölçülür (22).

Pekoviç ve ark.(109) hem INH metabolitlerini ölçerek (direkt) hem de randevuya geliş sıklığını ölçerek ve hasta tarafından kendi-bildirim sonucu değerlendirilerek uyuncu belirlemişlerdir. Hasta görüşmesinde hastanın unutkanlık durumu, algılaması, tedavinin nedenini bilip bilmediği sorgulanmalı; hastanın sağlıkla ilişkili tavır ve inançları ve ailesinden tedaviyle ilişkili destek alıp almadığı değerlendirilmelidir.

4.2.3. Risk faktörleri (100)

Hastanın sağlıkla ilişkili tutumu ve dini inançları, toplumsal dayanışması, ırkı ve hastalık çeşidi uyuncu etkileyen faktörler olabilir. Hasta odaklı uyuncu şeması Şekil 2’de görülmektedir.

Şekil 2. Hasta Odaklı Uyuncu Şeması (100)



Uyuncu sorununa neden olan majör risk faktörleri şunlardır: asemptomatik hastalıklar, kronik hastalıklar, unutkanlık gibi algılama sorunları, karışık rejimler, günlük çoklu ilaç dozları, hastanın ilaçların yan etkileriyle ilgili korkuları ve çekinceleri, hasta-hekim arasındaki iletişim kopukluğu, psikiyatrik hastalıklar.

Hastanın katılımını etkileyen diğer faktörler:

1. Hastalıkla ilgili faktörler: Görülen hastalığın ciddiyeti.
2. Tedaviyle ilgili faktörler: Komplikasyon gelişme riski, tedaviden sağlanan yararlar, sözlü ve yazılı direktif, tedavinin kolaylıkları, tedavi sonucunda semptomların şiddetinin azalması.

3. Hastayla ilişkili faktörler: sağlık görevlisiyle iyi iletişim, tedavi planının çizilmesine katılım, hekimin tanısına ve tedavisine güven, aile üyeleri ve arkadaşlarının desteği, hastalık hakkındaki bilgisi. 'Tam-zamanlı' bir işte çalışan tüberküloz hastalarının daha uyumlu olduğu rapor edilmiştir (118). Akciğer tüberkülozlu hastalar arasında yapılmış başka bir çalışmada hastanın (160) yalnız yaşıyor (bekar, boşanmış, dul) olması ve alkol kullanmasının uyuncu olumsuz etkilediği kaydedilmiştir. Diğer yandan Güney Afrika'da ailelerine maddi destek sağlayan gençlerin tedavilerini daha sık kestikleri görülmüştür. Ayrıca, HIV+TB olan hastaların danışmanlık hizmetleri ve desteğe daha fazla gereksinim duydukları saptanmıştır (25).

4.2.4. Uyuncu artırma yöntemleri

Geleneksel hasta eğitiminin ve ilaçların etiketlenmesinin uyuncu etkilemedikleri görülmüştür. Kültürel faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerekir. Ödüller, ilaç rejimini kolaylaştırıcı gereçler, ilaç düzeyi izlemi, direkt gözetim ve sağlıklı hasta-hekim ilişkisi ile hasta uyuncu artırılabilir (128). Aşağıda belirtildiği gibi uyuncu artırma çalışmalarının çoğunda birden fazla yöntem uygulanmıştır. Eczacı bu yöntemleri göz önünde bulundurarak hasta uyuncunu düzeltme planını tasarlamalıdır (33).

- *Sabit-doğ bileşenler (SDB)*

Uyuncu artırmak için sabit-doğ bileşenlerin (örneğin üç veya dört ilacın aynı tablette bulunması) kullanılması önerilmektedir (112). Hem IUATLD hem de DSÖ sabit-doğ bileşenleri önermektedir. Bu bileşenler tedaviyi basitleştirir, reçete hatalarını azaltır ve uyuncu artırır (122). Sabit-doğ bileşenlerin etkinliği ve güvenilirliği konusunda Rifater® (Rif 120 mg; INH 50 mg; PZA 300 mg) üzerinde yapılan çalışmalar, bu ilacın kullanılmasını desteklemektedir (43, 88, 119, 142).

- *Hastanın katılımı*

Uyuncu artırmak için diğer bir yol, hastanın tedaviye katılımının ve tedavisiyle ilgili sorumluluk almasının sağlanmasıdır. Hastayla birlikte kısa vadeli ve uzun vadeli

hedefler saptanmalıdır. Bu çizilen ortak plan izlenmeli ve düşük motivasyonlu hastalar için ödüllendirme sistemi düşünülmelidir (156).

- ***İlgi ve takip***

İspanya'da çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada hemşirenin 3 ayda bir yaptığı ev ziyareti veya telefon görüşmesinin uyunç oranını artırdığı saptanmıştır. Uyunç, hastanın klinik kontrol randevusuna gününde gelmesiyle ve idrar testleriyle ölçülmüştür. Hindistan'da yapılmış olan bir çalışmada ise randevudan bir gün önce yapılan telefon hatırlatmalarının yararlı olduğu gösterilmiştir. Hindistan'da yapılmış olan bir başka araştırmada ev ziyaretleri ve eğitimin uyuncu artırdığı görülmüştür (22).

- ***İlaç rejimini kolaylaştırıcı gereçler***

Hastanın her gün kullanmakta olduğu ilaçları tek bir ambalaj içinde sunmaya yarayan plastik kutular ve benzeri blister ambalajların kullanımı uyuncu artırabilir.

Filipin adalarında gerçekleştirilmiş bir çalışmada takvimi izleyen doz-ayarlı blister ambalajların kullanımı uyunç oranını %41'den %80'e yükselttiği bildirilmiştir (22).

- ***Bilgilendirme ve eğitim***

Eğitim uyuncu artırmaktadır (22). Hastaların hastalık, tedavi ve olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmeleri gerekir. Fazla bilgidен çok, hastanın ilaçlarını nasıl alması gerektiği (doz, zaman, v.b.) gibi pratik bilgilerin sunulması daha yararlıdır (154). Bu bilgileri aktarırken hastanın korkutulmamasına özen gösterilmelidir. Eğitim davranışa yönelik olmalıdır. Danışmanlık tarzı hasta eğitimi ve ödüllendirme programının hasta uyuncunu %38'den %68'e çıkarttığı görülmüştür (95).

- ***Ödüller ve pekiştireçler***

Teşvik edici veya direkt gözlemlene programlarının tüberkülozun iyileşme oranlarını artırabildiği bilinmektedir. Ayrıca davranış değişikliği (behavioral modification) yöntemlerinin uyunç sorunlarını düzelttiği görülmüştür. Bu yöntemlerin özü, uygun veya istenilen davranış biçimlerinin ödüllendirilmesidir. Eğitime ilaveten davranış değişikliği stratejilerini kullanan kliniklerde tedaviye uyunç oranlarının arttığı görülmüştür. (96) Louisiana (A.B.D.)'de yapılan bir çalışmada hemşirenin eğitime ilave

olarak verdiği yemek kuponlarının uyuncu %74 oranında artırdığı kaydedilmiştir (67). Eğiticilere de verilen eğitimin önemi vurgulanmalıdır (146).

- İletişim

Uganda'da çalışan araştırmacılara göre hasta ile sağlık personeli arasında iyi bir iletişimin olması, tedavi merkezinin hastanın evine yakın olmasının uyuncu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (101).

4.2.5. Doğrudan Gözetim Tedavisi (DGT, [Directly Observed Therapy, DOT])

4.2.5.1. Tanım ve uygulanma (105)

Tüberküloz hastalarına uygulanan tedavi seçenekleri 3 gruba ayrılabilir: İlk seçenek az tatmin edici gözetimsiz şekilde; izlenmemiş hasta kendi ilaçlarını uygular (kendi uygulamalı tedavi KUT= unsupervised self medication). İkinci seçenekte izlem vardır; ancak hasta ilacını kendisi alır (monitored self-medication); burada hastanın uyuncu rastgele olarak idrar testleriyle veya hap sayımıyla değerlendirilir. Üçüncü seçenek ise her hapın alınması/içilmesi direkt gözlemlerle gerçekleştirilir (105). Daha önce belirtildiği gibi uyumsuzluğun önemli sonuçlarından biri ilaca karşı direncin gelişmesidir. Dünya Sağlık Örgütü, dirençli tüberkülozun yayılmasının önlenmesinde direkt gözlem metodunun uygulanmasını önermektedir.

DGT'nin temel ilkeleri şunlardır: standartlaştırılmış kısa (6 aylık) kemoterapide; hastaların aldığı ilaç dozlarının gözlemlenmesi gerekir. Tüm tedavi süresince gerçek gözlem için 6-8 haftalık başlangıç fazında bir hastane yatışının olması gerekir. Hastanın hastanede yatmadığı süre boyunca uygulanan DGT de hasta haftada üç kez kliniğe gelip ilaçlarını alır veya sağlık personeli evlere gidip hastaların gerçekten ilaçlarını alıp almadıklarını kontrol ederler. DGT'nin başarısı için ilaçların sürekli olarak hastalara sağlanması gerekir (16, 30).

DGT metodu İngiltere'de olası uyunç sorunu yaşayan hastalara (evsizler, alkolikler, akıl hastaları, dirençli ve nüks tüberküloz olguları, esrar kullananlar, mülteci ve göçmenler) uygulanmaktadır. Güçlü aile bağları olan toplumlarda DGT, ilaç gözetmeni olarak tayin edilmiş sorumlu bir kişi tarafından uygulanabilir (16).

ABD'deki dirençli vaka oranı DGT'nin uygulanmasıyla hızlı bir düşüş göstermiştir. Amerika'da tüberküloz hastaların %15'i DGT hizmeti almaktadırlar (16). Ülkemizde ise DGT stratejisi tam ve düzenli olarak uygulanmamaktadır.

4.2.5.2. Dirençli olgular için DGT-artı (DOT-Plus)

ÇİD tüberküloz için DGT stratejisi yetersiz olduğunda ikinci seçenek (minör) ilaçlarla aynı prensiplere uyarak DGT-artı yöntem uygulanmalıdır. Minör ilaçlar birinci seçenek ilaçlardan hem daha pahalı hem de daha toksik olup haftada üç kez değil her gün 24 ay boyunca uygulanmaları gerektiğinden DGT-artı, normal DGT'den her zaman daha maliyetli olmaktadır (44).

4.2.5.3. Önem ve yararlar

DGT uygulamasının ihmal edilmesiyle tüberkülozun yayılmaya devam edeceği ve durdurulmasının imkansız hale geleceği bildirilmiştir (112). Dünya Sağlık Örgütü, DGT yöntemiyle %70'lik bir tespit oranı ve %85'lik bir iyileşme oranını amaçlamaktadır. Böylece her sene tüberküloz insidansının %11 ve ölüm oranının %12 oranında düşmesi tahmin edilmektedir. Tahminlere göre 2020 yılında 48 milyon tüberküloz olgusu önlenmiş olacaktır (31). Dye ve arkadaşları (31) DGT stratejisinin uygulanmasıyla tüberküloz vakalarının %53'ünü ve tüberküloz kaynaklı ölümlerin %58'inin önlenmiş olabileceğini hesaplamışlardır. DGT'nin nüks oranını ve primer ve sekonder direnci azalttığı gösterilmiştir (156).

4.2.5.4. DGT Başarısı

2000 yılı tüberküloz global kontrol raporuna göre DGT programlarının çoğu yüksek tedavi başarı oranlarına ulaşmışlardır (%78). Ancak TB prevalansı yüksek (high burden) 22 ülkeden yalnızca ikisi (Peru ve Vietnam) DSÖ hedeflerine ulaşmıştır (<http://www.who.int/gtb/publications/globrep00/summary.html>).

Cohen'in Kızılderililer arasında yaptığı bir çalışmada, 6 haftalık DGT + eğitimin sağladığı uyuncu seviyesinin, ilaçlarını kendi başlarına alanlarınkinden daha yüksek olduğu görülmüştür (22).

Diğer yandan Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada (169) kendi tedavisinde sorumluluk alan hastaların uyuncu (%60), direkt gözlemlenmiş hastaların uyuncundan

(%54) daha iyi olduğu saptanmıştır. Özellikle re-treatment (nüks tedavi) gruplarındaki fark daha belirgin olmuştur. Araştırmacılara göre hastaların tedavisinde otoriter bir yaklaşımla değil, destekleyici bakım ile daha başarılı uyunc sonuçları elde edilebilir (169). Zwarenstein ve arkadaşlarının çalışması hariç bütün diğer araştırmalar DGT'un uyunc üzerinde olumlu etkilerini vurgulamaktadır (105).

Ormerod, İngiltere'de KUT (kendi-uygulamalı tedavi) + SDB (sabit-doza bileşenler), ve DGT programına katılan iki hasta grubunda karşılaştırmalı bir çalışma yapmıştır. KUT+SDB programına katılan hastalarda (%95) hastalığın nüks oranının %0,8 (1/133) olduğunu yalnız DGT programına katılan hastalarda (19 hasta) nüks oranının %5 (1/19) olduğunu saptamışlardır (105).

Olguların %90'ında tedavi başarı sağlanırsa (kür sağlanırsa) DGT gerekmez (105). Ormerod'a göre düzenli, yeterli personel ile donatılmış yüksek başarılı tüberküloz programına DGT fazla bir katkıda bulunmamasına karşın zayıf, başarısız tedavi programları için DGT çok faydalı olabilir. DGT programlarının daha başarılı olabilmesi için hasta tanıdığı ve güvendiği sağlık personeli ile birlikte çalışmalıdır (55).

Özet olarak; tüberkülozlu hastaların tedavisinde uyuncu artırmak için en başarılı yöntem DGT'dir. DGT ile birlikte ödül ve ceza, davranış değiştiren ve motive eden eğitim programları uygulanmalı, sağlık personeli hasta tedavisini ilgi ile takip etmeli, hasta sağlık personeline yakın olmalı ve güven duymalıdır (105).

4.2.5.5. Farmakoekonomi ve DGT

DGT uygulamasının maliyetinin yüksek olmasına rağmen yararlarının fazla olduğu bilinmektedir. ABD'de yapılan farmakoekonomik bir çalışmada DGT'nin, maliyet-etkililik açısından en uygun tedavi yöntemi olduğu; ikinci sırada yer alan SDB ilaçlar + KUT yönteminin kontrol grubundan daha maliyet-etkili olduğu rapor edilmiştir (94).

Tekras Eyaleti'nde yapılan kapsamlı farmakoekonomik bir çalışmada DGT ile rutin tedavi yöntemi karşılaştırılmıştır (157). Rutin tedavi grubunda nüks ve dirence bağlı başarısızlık oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (28/257=%11); DGT programında bulunan hastalarda başarısızlık oranının yalnız %1,2 (5/402) olduğu rapor edilmiştir. DGT programına katılan uyunsuz hastalar hemen tespit edilebilmişlerdir. Sıkı takip uygulanmadığı için rutin tedavi alan hastaların uyunsuzluğu geç renilmiştir ve dolayısıyla düzeltmek üzere yapılan tedbirler de geç başlanmıştır. Bu yüzden DGT programının uzun vadeli maliyeti rutin tedaviden daha düşük bulunmuştur (157).

4.2.6. Uyunç ve eczacının rolü

Eczacılar, hastanın sağlığını olumsuz etkileyen uyunç problemlerini değerlendirip düzeltmek için ideal bir konumdadır. İlacın alındığı ortamın rahat olması, yakınlığı ve kolay ulaşılabilmesi uyuncu olumlu bir şekilde etkiler.

Uyuncun takip edilmesi ve daha iyi hale gelmesiyle ilgili stratejiler farmasötik bakım planının önemli bir ögesidir. Özellikle hipertansiyon, diyabet hastalığı ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi kronik hastalıklar için yararlıdır. (100) Eczacı, hastanın ilaçla ilgili bilgisini, hastalığa karşı tutumunu ve ilaç rejimini uygulama motivasyonunu gözönünde bulundurarak hasta odaklı bir plan tasarlar. Klinik eczacının tasarladığı farmasötik bakım planları hastanın ihtiyaçlarına, fiziksel ve kavrama engellerine, kültürel geçmişine göre ayarlanmalıdır.

4.3. Tüberkülozda farmasötik bakım ve eczacının rolü

4.3.1. Klinik Eczacılık ve Farmasötik Bakım

Farmasötik bakım kavramı eczacılık mesleğine yeni bir heyecan getirmiş ve yeni bir bakış açısı kazandırmıştır (Barriers to implementing pharmaceutical care file://E:\Barriers.htm 05.05.2003). Farmasötik Bakım kavramının mimarları sayılan Hepler ve Strand'a göre farmasötik bakım, bir klinik eczacılık felsefesidir. Bu felsefinin temeli eczacı ile hasta arasındaki ilişkiye dayanmaktadır. Doğru ve uygun bir ilişki çerçevesinde, eczacı hastanın ihtiyaçlarına hizmet etmek üzere sorumluluk almaktadır (8). Hasta da eczacıya güvenmekte, tedavisi için ona yetki vermektedir; eczacı ise

sorumlu bir şekilde bilgisini ve becerisini hastanın yararına kullanacağını taahhüt etmektedir (52). Özetle, hem farmasötik bakımın hem de klinik eczacılığın özü 'hastaya yönelik eczacılık' ifadesiyle tanımlanabilir (8, 136). Bir uluslararası eczacılık kurumuna göre iyi eczacılık uygulamasının (GPP Good Pharmacy Practice) ilk temel koşulu eczacı açısından hastanın iyiliği olarak tanımlanmıştır (62). Eczacı, farmasötik bakım hizmetlerini hastaya sunarak görevini yerine getirmiş olmaktadır (50, 62).

Farmasötik bakım uygulamasının prensiplerini özetleyen başka bir kaynakta (<http://www.alphanet>), farmasötik bakım hasta odaklı ve verimli bir eczacılık uygulaması olarak tanımlanmıştır. Hasta ve diğer sağlık personeli ile birlikte çalışan eczacı, etkili ve güvenli ilaç tedavisini sağlamak üzere ilaç kullanımını değerlendirir, düzenler ve takip eder. Farmasötik bakımın amacı mantıklı harcamalarla hastanın sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini yükseltmek, olumlu klinik sonuçlara ulaşmasını sağlamak (alphanet) ve hastanın tedaviye uyumunu artırmaktır (52).

Strand'a göre farmasötik bakımın üç temel işlevi vardır: İlk önce hastanın ihtiyaçları saptanmalıdır. Sonra, belirlenen ihtiyaçları karşılamak için bireysel farmasötik bakım planı tasarlanmalı ve bu planı gerçekleştirmek için maddi ve diğer kaynaklar sarf edilmelidir. Üçüncü olarak yapılan müdahalelerin yararlı olup olmadığı değerlendirilmelidir (17).

Barber'e göre klinik eczacıların ilaç seçimine olumlu katkıları bulunmaktadır. Temel amaç ilaçların klinik etkisini artırmak, yan etkilerini azaltmak, tedavinin maliyetini düşürmek ve hastanın tercihlerine saygı göstermektir. Böylece hastanın iyiliği için uğraşan klinik eczacı adil ve duyarlı bir biçimde hastayı korumayı hedeflemiş olacaktır. Eczacının, tüm bu görevlerini yerine getirebilmesi için klinik çalışmalar, farmakoepidemioloji ve farmakoekonomi alanlarında kendisini eğitmesi gerekmektedir.

Minnesota projesinin sonuçlarına göre en sık görülen farmasötik bakım sorununun, ilaç tedavisinin eksik verilmesi veya alınan ilaç dozlarının düşük olması sonucu gözlenen yetersiz etkinlik olduğu görülmüştür. Çalışmamızda da, bahsedilen bu sorun farmasötik bakım ihtiyacı olarak değerlendirilmiştir. Minnesota çalışmasındaki İkinci temel sorun, ilaçların istenmeyen etkileri olarak belirlenmiştir. Uyumsuzluk da önemli bir bakım sorunu olarak saptanmıştır. Çalışmamızın bir bölümünde tüberküloz hastalarının uyumsuz sorunları da ölçülmüştür (17).

4.3.2. Uygulamalar

Farmasötik bakım sağlayan klinik eczacılar, hastanın ilaç uyuncunu artırır ve uygunsuz reçete yazılmasını önlerler. Ayrıca klinik eczacıların kan basıncı kontrolü, kalp yetmezliği, diyabet hastalığı ve tromboembolik sorunlarda da olumlu değişiklikler yapabilecekleri kanıtlanmıştır Klinik eczacılar, bu başarıları, ilaç değerlendirmeleri yaparak, ilaç rejimlerini ayarlayarak ve hastaları takip ederek elde etmişlerdir (33). Klinik eczacılık hizmetlerinin maliyeti de etkileyip, tedavide anlamlı bir tasarruf sağladığı kaydedilmiştir (124).

4.3.3. TB hastalarına yönelik farmasötik bakım

New Mexico Eyaleti'nde Kızılderililerin ağırlıklı olarak buldukları bir bölgedeki eczanede tüberküloz kemoprofilaksisi alan 431 hasta izlenmiştir (hekimler hastaları eczaneye sevk etmişler, eczacılar ise hastaların ilaçlarını vermişlerdir). Hastalara randevu ayarlanmış; gelmeyen hastalara hatırlatma yapılmış, hastalardan objektif ve subjektif bilgi toplanmış, ilaçla ilgili sorunları çözülmeye çalışılmıştır (32).

Eczacılar DGT programın birer üyesi olup hasta uyuncunu izlerler, idrarda bulunan INH metabolitlerini ölçerler, kombinasyon preparatlarının kullanılmasını teşvik ederler, tedavi ile ilgili ana hatların uygulanmasını sağlarlar (69).

Iowa Eyaleti'ndeki bir tüberküloz kliniğinde hastalar multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmektedirler (28). Ekibin bir üyesi olan eczacı hasta kayıtlarını tutar, hastalara danışmanlık hizmeti sunar, ilaçların hazırlanmasını, stoklanmasını ve dağıtımını sağlar, hekimle yakın mesleki ilişkisini sürdürür ve sağlık personeline eğitim verir.

Eczacı, hasta danışmanlık hizmetinde ilaçla ilgili hasta sorularını yanıtlar, soruları çözmeye çalışır, hastaya ilaçların önemini vurgular, dozu hatırlatır, uyuncu değerlendirir ve taburcu olacak hastaya konsültasyon yapar (28).

Maryland Eyaleti'nde bulunan Baltimore Kenti'nde eczacılar bütün antitüberküloz ilaç reçetelerini şehir sağlık yönetimine bildirmek zorundadırlar (45).

Diğer yandan A.B.D.'nin Meksika sınırında bulunan eczaneler reçeteli antitüberküloz ilaçlarını reçetesiz olarak vermektedirler. Böylece ilaç direncinin artmasına neden olmaktadır (45).

Londra'da bulunan bir bağımlılık tedavi merkezinde eczacılar hastaların hem metadon hem de antitüberküloz ilaç kullanımlarını gözlemlemektedirler. Düzensiz hayat tarzı yüzünden ilaca bağımlı bireylerin tüberküloza yakalanma riskleri ve uyumsuz olma riskleri oldukça yüksektir. Bu nedenle, sözü edilen eczacıların sağladığı DGT hizmetinin hasta ve toplum sağlığı açısından yararları tartışılmazdır (127).

4.4. Tüberküloz, bağışıklık sistemi ve kemoterapi ilişkisi

Tüberküloz enfeksiyonu *M.tuberculosis*'e karşı edinilmiş (acquired) immün yanıt, T-lenfositleri ve mononükleer fagositlerin işbirliği ile kontrol altına alınabilmektedir(104).

4.4.1. Efektör Hücreler

4.4.1.1. T-Lenfositleri ve tüberküloz ilişkisi

M.tuberculosis'e karşı T-hücrelerinin verdiği immün yanıtta, T lenfositleri insan akciğerine yerleşen basilin çoğalmasını kontrol altında tutmaktadır. Ancak T-lenfositler basil gibi bir antijen direkt olarak değil MHC (major histocompatibility complex) aracılığıyla tanımaktadır (58,141).

M.tuberculosis ile enfekte olan mononükleer fagositleri T-hücre alt grubunun CD4 yardımcı T-hücreleri, ürettiği sitokinlerle veya direkt olarak da parçalayabilirler (104). Ayrıca CD4 T lenfositleri B lenfosit büyüme faktörleri (growth factors İL-4, -5, -6) salgılayarak dolaylı olarak B-lenfositlerini aktive ederler. Uyarılmış B-lenfositleri de IgM, IgG, IgA, IgE antikörlerini üretirler (59). Bunun yanı sıra CD4 T hücresi yanıtının hafıza boyutu da var (104).

Tüberküloz hastalarında olan T-hücre duyarlılığı ile hastalığın yayılması arasında karşılıklı bir ilişki vardır. Şöyle ki, TB enfeksiyonu çok ilerlemiş hastalarda *M.tuberculosis*'e karşı CD4-T hücrelerinin in vitro proliferasyon (çoğalma) yanıtının çoğu kez zayıf olduğu görülmüştür (159). Buna karşın, TB hastalığı anlamlı bir şekilde ilerlememiş olan, veya primer tüberküloz enfeksiyonunu kontrol altına tutabilen hastaların T-hücreleri *M.tuberculosis* antijenine karşı iyi bir yanıt göstermektedirler.

Tablo 9. *Mycobacterium tuberculosis*'e Karşı İmmün Yanıt (58)

	Tip 1 yanıt : Th1	Tip 2 yanıt : Th2
CD4+ T lenfosit	CD4+ - CD29 alt-grubu Helper 1 hücreler Helper/indücer (yardımcı/indükleyici)	CD4+ - CD45RA alt-grubu Helper 2 hücreler Helper/suppressor (yardımcı/baskılayıcı) B-lenfosit ve antikor üretimi uyarılır
CD8+ T lenfosit	Sitotoksik etkisi	Baskılayıcı etkisi (suppressor)
Sitokinler	IL-2 ; INF- γ (IL-12 ;IL-18 ; TNF- α)	IL-4 ; IL-5; IL-10 (TGF β)
İmmün yanıt	Upgrade – uyarma	Downgrade – azaltma

CD4 T-hücrelerinin iki fenotipi, (Th1 ve Th2) vardır (Tablo 9'a bakınız). Bunlardan birincisi indükleyici-yardımcı (CD4+, CD29+); diğeri ise baskılayıcı-yardımcı (CD4+, CD45RA+) olarak sınıflandırılmaktadırlar (58). İndükleyici-yardımcı alt grubunda bulunan T-hücreleri (Th1); immün yanıtı ve CD8+ sitotoksik hücrelerin etkisini artırır (amplifikasyon yaparlar); ayrıca IL-2, INF- β ve INF- γ da salgırlar. Baskılayıcı- yardımcı T-hücreler (Th2); ise CD8+ baskılayıcı hücreleri uyarır; IL-4, IL-5 ve IL-10 salgırlar; ve B- lenfositlerinin antikor üretimini uyarır (58).

M.tuberculosis'e karşı hücresel bağışık yanıtında CD4 hücrelerinden başka, diğ T-hücre alt gruplarının (CD8, CD3+, CD1b hücreleri ve $\gamma\delta$ T-hücreleri) önemli bir rol oynadığı düşünölmektedir (104). CD8 hücreleri, CD4 lenfosit "helper" hücrelerin etkisini dengeleyerek doku hasarını önlemektedir. CD8 hücre eksikliği ölümcül tüberküloza yol açabilmektedir (79,104).

Akciğer tüberkülozu histopatolojisinde lenfosit sayılarının artması kişiden kişiye değişmektedir. (2). Tüberküloz hastalarında T-helper lenfositlerinin alt-grup profilinin değişmesi tüberküloz hastalığının klinik profilini de değiştirir (35). Tüberküloz hastalarının CD4:CD8 oranı, normal sağlıklı insanlarınkinden düşük olduğu bildirilmiştir. Muhtemelen bu durum periferik kanda CD4 T-lenfosit sayısının düşmesi ya da plevra sıvısında CD8 sayısının artmasından kaynaklanmaktadır (129, 137, 147, 148).

Diğer yandan, aktif tüberküloz hastalarında hem kan dolaşımında olan (circulating) hem de akciğerde dokusunda bulunan T-lenfositlerinde apoptozun (hücre ölümü) görüldüğü bildirilmiştir (24, 76, 87). Erken bağışıklıkta, bakteri ile enfekte olan hücrelerin parçalanması (lisis) izlenir. Bu sitolitik görev CD4⁻ CD8⁻ ve CD8⁺ T-hücre alt grupları tarafından yapılmaktadır (134,141).

Türkiye’de karşılaştırılmalı yapılan bir çalışmada ÇİD ve dirençli olmayan tüberkülozlu hastaların CD4, CD8 ve NK hücreleri grupları sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında; ÇİD olmayan tüberkülozda NK ve CD4+ hücre sayılarının arttığı; buna karşın ÇİD tüberküloz hastalarının CD4+ ve NK hücre sayılarının kontrol grubuna göre düşük olduğu ve T hücre bağışıklığının deprese olduğu bildirilmiştir (20, 113, 166).

Arjantin’de yapılan bir çalışmada; ciddi akciğer tüberküloz hastaları ve diğer tüberküloz hastalarının CD4 hücre sayısının ve sağlıklı kontrol grubuna göre çok düşük olduğu (<%50) bulunmuştur. CD4+ sayısı < 300mm³ olan hastaların prognozunun kötü olduğu ve yoğun bakıma ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (111). Ona benzer bir çalışmada; yeni tüberküloz tanısı konulmuş hastaların bütün T lenfosit alt gruplarında bir artış (lenfositoz); yayılmış (disemine) tüberküloz hastalarında özellikle CD4’ü etkileyen bir lenfopeni meydana geldiği bildirilmiştir (92, 93). Hindistan’da yapılan bir çalışmada reaktif tüberküloz hastalarında lenfopeni ile birlikte CD4/CD8 oranı ve CD4 T-lenfosit sayısının diğer tüberküloz hasta (orta ve reaktif olmayan) gruplarından daha az olduğu gösterilmiştir (5).

4.4.1.2. Makrofajlar ve tüberküloz ilişkisi

Fagositlerin, konakçının savunma sisteminde yararlı bir rol oynadığı bilinmektedir. Hastanın fagosit sayısında azalma ve fonksiyonlarında bir bozukluk varsa, hasta ölümcül bakteriyel veya fungal infeksiyonlara maruz kalabilir. Doku onarımı ve iyileşmesi ve konakçının homeostazının korunmasında fagositlerin önemli katkısı da vardır. Fagositlerin yararlı etkilerinin yanı sıra, abartılı (aşırı şiddetli) inflamatuvar reaksiyonların patogenezi başlattıkları da bilinmektedir (82).

DeneySEL tüberküloz modeli oluşturulan deney hayvanlarında; mikobakteri ile enfekte olan makrofajların T helper hücrelerine sinyal iletemediği bildirilmiştir (120). Tüberküloz basili yayıldıkça ve ilerledikçe, alveolar ve interstisyel akciğer makrofajları

T lenfositlerinin proliferasyonunu bastırırlar; aynı zamanda da T lenfositlerinin baskılayıcı etkilerini güçlendirirler (87).

Makrofajlar, antijen sunan hücre (APC = antigen presenting cell) olarak tanınmaktadır. Makrofajlar tüberküloz basilleri gibi patojenleri fagosite eder sonra bu patojenleri parçalayarak küçük peptid molekülleri haline getirir. Fagosit içindeki peptid molekülleri MHC proteinleriyle birleşerek bir kompleks oluşturur. Antijen-MHC kompleksi makrofaj yüzeyine gelir ve T lenfositleri tarafından tanınır. Böylece T lenfositleri immunolojik bir tepki göstermek üzere antijen-MHC kompleksi tarafından uyarılırlar (58, 87).

M.tuberculosis ile infekte olan veya mikobakteriyal antijenlere maruz kalan makrofajlar, TNF, IL-1, ve IL-6 gibi sitokinleri üretebilirler. (120)

4.4.2. İmmün modülatörler: Sitokinler

Sitokinler hücreler arası moleküler haberciler olarak iş görürler (35). İnterlökinler (IL), interferonlar (INF), hematopoetik büyüme faktörleri, tümör nekroz faktörler (TNF) ve transforming growth factor (TGF) olarak gruplandırılırlar.

İki ayrı immunmodülatör çeşidi bulunmaktadır: INF- γ ve IL-2 içeren Tip 1 sitokinler; ve IL-4, IL-5 ve IL-10 içeren Tip 2 sitokinler (tablo 9'a bkz). INF- γ , makrofajları uyararak hücre içi patojenlere karşı koruyucu bağışıklığı güçlendirir. Ayrıca, IL-12 ve IL-18, Tip 1 sitokin yanıtının meydana gelmesi için uygun bir ortam yaratırlar. INF- γ ve TNF- α en önemli makrofaj aktivite edici sitokinlerdir. TNF- α 'nın normal koşullarda koruyucu rolü vardır.

TNF- α tüberkülozda ateş, kilo kaybı, doku nekrozu gibi sistemik belirtilerin bazılarında da sorumludur (35). Sağlıklı kontrol grubuna göre ilerlemiş tüberküloz hastalarının; serum düzeyinde IL-18 ve INF- γ daha yüksek oranda bulunmaktadır. IL-18, INF- γ 'nın üretimine katkıda bulunmaktadır (9). Ancak tüberküloz hastalarının periferik kanından izole edilen T hücrelerinin INF- γ üretimi sağlıklı kontrol grubu T-lenfositlerinin INF- γ üretiminden çok daha düşük olduğu bildirilmiştir (59). Bu sözü edilen INF- γ üretim bozukluğu hastada antitüberküloz tedaviye başlanmasından sonra, 12. ve hatta 18. aya kadar sürmektedir (59). CD4⁺ T lenfositlerin *M.tuberculosis* infeksiyonu ile mücadele etme gücü, bu hücrelerin INF- γ üretme kapasitesine bağlıdır (87).

Aktif tüberküloz hastaları ile yapılan bir çalışmada hastalarda tip 1 sitokin kaynaklı immün yanıtın azaldığı, TGF β ve IL-10 (59) ve IL-4 üretimi, CD4 ve NK (natural killer) hücrelerinin sayısının artırdığı bildirilmiştir (76). ÇİD tüberküloz hastalarında, periferal mononükleer hücrelerden IL-10 salınımının, ilaca duyarlı tüberküloz hastalarına göre daha fazla salgılandığı gösterilmiştir (41). Aktif akciğer tüberkülozu olan hastalarda T hücre blastogenezi, INF- γ ve IL-2 üretimini azaldığı bildirilmiştir (9).

4.4.3. Tüberküloz hastalarında immün yanıt süreci

Primer tüberküloz infeksiyonlarında az sayıda *M.tuberculosis* basili akciğere yerleşir. Çoğu kez burada infeksiyon kontrol altına alınabilir. Mononükleer fagositler T lenfositlerine antijen sunarak ve T lenfositlerinin sitokin salınımını artırır. Bunun sonucu tüberküloz basillerinin akciğerde çoğalması engellenir ve akciğerde granülom dokusu oluşumu başlatılır. (bölüm 4.1.5.'e bkz) Aktive olmuş CD4 hücreleri de *M.tuberculosis* basili antijenlere karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılık (DTH = delayed type hypersensitivity) reaksiyonlarını oluşturur (4). Reaktif *M.tuberculosis* hastalarında infeksiyonu tetikleyen basil sayısı artmıştır. Basillerin eradike edilmesinde sitotoksik T hücreleri büyük önem taşır (4).

Aktive olmuş makrofajlar tarafından üretilen sitokinler (örn IL-10, TGF- β) CD4 T lenfositlerinin fonksiyonlarını stimüle eder. Serbestleşmiş bakteri aktive fagositler tarafından fagosite edilir. Şiddetli mikobakteriyal infeksiyonlarda lizise uğrayan hücre içerikleri inflamasyonu kötüleştirir. T lenfositlerinden salgılanan sitokinlerin yardımıyla monositler toplanır, infeksiyon bölgesinde granülom dokusu oluşur (104).

4.4.4. Tüberküloz hastalarının doğal bağışıklık mekanizmasında görülen değişimler (9)

Hastalarda beslenme nedeni ile sitokin üretimi olumsuz yönde etkilenmiş olabilir. Yapılan çalışmalarda lenfosit sayısı ve beslenme arasında bir ilişki saptanmamıştır (2).

Tüberküloz hastalarında görülen asemptomatik parazitik infeksiyonlar Tip 2 sitokin üretimini artırırken ve Tip 1 sitokin üretimini inhibe etmektedir. Tüberküloz hastalarında hastalığının şiddeti ve antitüberküloz tedavisi sitokin yanıtını

değiştirmektedir (9). Tüberküloz hastalarında yukarıda görülen değişimlerle birlikte hastanın hücresel immün mekanizmasının baskılanmasının ve IL-2 üretiminin azalması hastalığın immün sistemde yaptığı en dikkat çekici olumsuzluklardır (120) (bknz 4.4.2 bölümüne).

4.4.5. Antitüberküloz ilaçları ve immün sistem ilişkisi

Lenfositopeni görülen tüberküloz hastalarında antitüberküloz tedavisi başlar başlamaz lenfosit alt gruplarında belirgin bir artış görülmektedir (24). Tüberküloz hastalarında üçlü kombine antitüberküloz tedavisi (INH/RİF/PZA =HRZ)'ne yanıt vermediği durumda lenfopeninin devam ettiği, aynı tedaviye yanıt veren iyileşmekte olan hastaların lenfosit sayılarının ise düzeldiği bildirilmiştir (24).

Tüberküloz tedavisine henüz başlanmamış hastaların T lenfositlerinin aktivitesi çok azalmıştır (159) (bölüm 4.4.1.1.'e bknz). Antitüberküloz tedavinin, CD4+ T-lenfosit sayısını ve serum antikor seviyesini artırdığı, IL-2 reseptör ekspresyonunu azalttığı monokin sekresyonunu değiştirdiği, ve anerjiyi ortadan kaldırdığı bildirilmektedir (159).

Rifampisin'in, immünokompetant hücrelerin protein sentezini inhibe ettiği, B ve T lenfositlerinin mitogene karşı duyarlılığını, kemotaksis, ve DTH'yi azalttığı bildirilmiştir (141). Diğer taraftan in vitro koşullarda rifampisin'in terapötik serum konsantrasyonlarında (2-10µg/ml) CD1b T lenfosit ekspresyonunu ve sitokinle aktive olmuş monositlerin (AMNC: adherent mononuclear cells = yapışkan mononükleer hücre) sayısını artırdığı bildirilmiştir (141). Başka bir çalışmada da rifampisin'in, T lenfositlerinin CD1b ekspresyonunun artırdığı bildirilmiştir (<http://www.haematologica.it/aiif/40.html>, 2002).

Rifampisin ve kinolon grubu antibiyotiklerin fagositler içine alınan bakteriler üzerine etkili olduğu aminoglikozid grubu antibiyotiklerin de bakteriyi fagositoza karşı daha duyarlı hale getirdiği bildirilmiştir (151).

4.4.5.1. Kinolonlar ve immün sistem ilişkisi

Kinolon grubu antibiyotiklerden ofloksasin, fleroksasin, sparfloksasin ve levofloksasinin in vitro koşullarda makrofajların fagositik ve hücre içi öldürme aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (82). Bazı çalışmalarda ofloksasin, fleroksasin ve

levofloksasinin *E. coli*'nin nötrofiller tarafından fagositozunu artırdığı bildirilmiştir (6). Pasif difüzyon ile insan monositlerine penetre olan levofloksasin, fagositik hücrelerin hücre içi öldürme aktivitelerini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir. Bu bulgu tüberküloz tedavisine olumlu tedavi yaklaşımları getirebilir (132, 152). Levofloksasinin bu olumlu etkisi klinik çalışmalarla kanıtlanmalı ve levofloksasinin immün sisteme etkilerini incelemek yaptığımız çalışmanın amaçlarından biridir.

Kinolonların terapötik konsantrasyonda immünomodülatör etkileri bildirilmiştir. Örneğin florokinolon antibiyotiklerin terapötik konsantrasyonlarında (1,56-6,25 µg/mL) DNA'nın yapıtaşları olan nükleozidlerin (pürin/pirimidin baz+deoksiriboz/riboz) lenfositlere girişini stimüle ettikleri ve lenfositlerin IL-2 ve IFN-α sentezini artırdığı, in vitro koşullarda siprofloksasinin siklosporin A ile etkileşip T lenfositlerinin nüklearfaktörü (NF-AT₁) fonksiyonlarını normal hale getirdiği bildirilmiştir. Siprofloksasin'in tip 2 topoizomeraz enzimini inhibe ederek memelilerde stres proteinlerine karşı bir tepki meydana getirdiği gösterilmiştir (116).

Azuma ve ark. (6) kinolonların makrofajlardan süperoksit anyonu ekspresyonunu %30 oranında artırdıklarını, süperoksit anyonu artışının konakçının mikropalara karşı savunmasında yararlı sonuçlar getirebileceğini düşünmüşlerdir.

Labro (82) bazı kinolonların inflamasyonu yavaşlattığını ve kemoterapi uygulanan farelerin hematopoetik sisteminde siprofloksasinin farelerde nötrofil yapımını restore ettiğini bildirmiştir.

Yukarıda olumlu etkileri söz edilen kinolonlardan perfloksasin ve siprofloksasin'in, yüksek konsantrasyonda (>25 mg/L) lipopolisakarit (LPS) ile uyarılan insan monositlerinin IL-1 üretimini; başka bir çalışmada da siprofloksasin'in (> 25 mg/L) TNF-α üretimini azalttığı bildirilmiştir. Bazı kinolonların (rufloksasin, difloksasin, temafloksasin ve siprofloksasin > 25 mg/L) T ve B lenfosit fonksiyonlarını değiştirdiği, monositlerin proliferasyonunu geciktirdiği veya baskıladığı gösterilmiştir (82). Siprofloksasin ve diğer kinolonların (>20 µg/mL) periferik kandaki lenfositlerin proliferasyonunu ve büyümesini inhibe ettiği, lenfositlerin 5. fazdaki gelişmelerini yavaşlattığı bildirilmiştir (117). Yeni kinolon tosufloksasin doza bağlı olarak (maksimum etkisi 50mg/L) makrofaj kemotaksisini %40 oranında inhibe ettiği bildirilmiştir (6).

4.4.6. İmmünomodülatör tedavi

Tüberküloz tedavisinde immünoterapi tedavi yaklaşımı öne sürülmüştür. İnterlökin-2 (IL-2), interferon (INF) veya granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör tedavisi tüberküloz hastalarında faydalı olabilir. Tüberküloz hastalarında thalidomidinin sitokin üretimini azaltarak immün yanıtın olumsuz etkilerinin kontrol altında tutulabileceği bildirilmiştir (64, 65).

Çalışmalar standart tüberküloz tedavisinin yanında ÇİD-tüberküloz hastalarına hergün düşük doz rekombinant insan interlökin-2 (rhu IL-2) verildiğinde hastaların CD25⁺ ve CD56⁺ T hücre sayılarının azaldığı ve 6 hafta içinde hastanın röntgen sonuçlarının anlamlı bir şekilde düzeldiği gösterilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar; ÇİD-tüberküloz hastalarında günlük rhu IL-2 tedavisinin hastanın immün sistemini stimüle ettiğini ve hastanın tüberküloza karşı yanıtını güçlendirdiğini göstermektedir (64).

Johnson tarafından yeni tanı konulmuş akut seyreden ÇİD-tüberküloz hastalarının hücrel immünitesi IL-2 (12,5µg / günde iki kere / intradermal) ile uyarıldığında hastanın balgamında aside dirençli tüberküloz basillerinin azaldığı veya görülmediği bildirilmiştir (64).

ÇİD-tüberküloz tedavisi ile birlikte inhalasyon yolu ile INF-α verilen akciğer tüberkülozlu hastalarının balgam kültürlerinde tüberküloz basillerinin anlamlı bir şekilde azaldığı bildirilmiştir. INF-α, CD4⁺ helper hücrelerinden INF γ ekspresyonunu uyardığı, INF-α ve INFγ'nın hasta makrofajlarını aktive ettikleri bildirilmiştir (48).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. GEREÇLER

Arkansas metodu adlı izoniazid idrar testi için barbitürik asit (Merck), kloramin-T (Sigma) ve potasyum siyanür (Riedel de Haen) kullanılmıştır.

Flow sitometrik yöntem için kullanılan gereçler şunlardır; FACS Calibur (Becton Dickinson San Jose CA 95131 ABD) model flow sitometri cihazı, Ficoll (Sigma Chem. Co. , St. Louis ,MA) yoğunluk gradiyent santrifüjü, antikorlar olarak CD45FITC/CD14PE, IgG₁ FITC/Ig_{2A} PE, CD3 FITC/CD19 PE, CD4 FITC/CD8 PE, CD3 FITC/CD16+56 PE, CD3 FITC/Anti-HLA-DR fluoresan işaretli monoklonal antikorlarını içeren Simultest IMK Lenfosit panel kiti, (Becton Dickinson Immunocytometry Systems), FACS Lysing Solution (Becton Dickinson Immunocytometry Systems), ve Falcon BD polisteren denek tüpleri kullanılmıştır.

Bütün hastalarımızı izlemek üzere ‘Hasta Takip Formu’ (Ek 1) kullanılmıştır. Hastanın uyuncunu değerlendirmek için ‘Hasta Anket Formu’ da uygulanmıştır (Ek 2). Hasta Eğitim uygulamasında hem ‘Sözlü Eğitim Formu’ (Ek 3) hem de ‘Yazılı Eğitim Formu’ (Ek 4) kullanılmıştır.

Çalışmamızın Etik Kurul Raporu “Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu” tarafından onaylanmıştır. (Ek 5)

5.2. YÖNTEMLER

5.2.1. Hasta eğitimi ve uyunc ilişkisi

1. *Hasta taburcu olmadan yapılan işlemler*

Başlangıç tedavisini tamamlayıp da henüz taburcu olmayan aşağıda belirtilen iki grup hastadan ‘baseline’ epidemiyolojik ve klinik bilgi toplanmıştır. Hasta dosyası incelenerek ve hastayla görüşülerek muayene sonuçları, semptomları, kilosu, deri testi (PPD), akciğer röntgen sonuçları, direkt balgam ve balgam kültür sonuçları, sigara ve alkol alışkanlığı, akciğer röntgeni, kan sayımı, karaciğer ve renal fonksiyon testleri, ilaç duyarlılığı laboratuvar test sonuçları, HIV sonucu, nüks olup olmadığı, aşılanma durumu, ilaç öyküsü, medeni hali, eğitim seviyesi, iş durumu, sağlık sigorta durumu hasta takip formunda kaydedilmiştir.

Hastanın klinik testleri SSK Süreyya Paşa Hastanesi B-Blok ve C-Blok Bakteriyoloji ve Biyokimya Bölümleri tarafından yapılmıştır.

Hastanın aldığı ilaçlar ve dozlar, sağlık konusundaki görüşleri ve tedaviye karşı genel tutumları anket formunda kaydedilmiştir.

Hastaların ilaç tedavisi ile ilgili olası sorunları ve farmasötik bakım ihtiyaçları hasta ile şahsi görüşülerek ve hasta kardeksi, hasta dosyası, ve hemşire takip formu incelenerek tarafımızdan tespit edilmiştir.

Rutin tedavi ve rutin hasta eğitimi alıp, iki aydan sonra taburcu olan hasta grubu (kontrol, n=56) idame tedavilerini almak ve kontrol edilmek üzere iki ayda bir hastaneye çağırılmıştır. Diğer bir gruba ise (test, n=54) taburcu olmadan önce tarafımızdan ilaç ile ilgili hem sözlü hem de yazılı eğitim verilmiştir. (Ek 3 ve Ek 4) Hasta eğitim materyallerini hazırlarken kaynak olarak, <http://www.cpmc.columbia.edu/resources/tbcpp/abouttb.html> sitesi 31.07.2000 ve USPDI (150)'den yararlandık.

2. Hastanın kontrole gelişinde yapılan işlemler

Kontrol ve test gruplarının uyumu hastaların hastaneye kontrol amacıyla geldiklerinde ölçülmüştür. Bu ölçümde hastaların kendi ifadelerine göre tablet sayımı, anket formundaki soruları cevaplamaları, beyanları, kontrole geliş oranları, ve INH metabolitini analiz etme yöntemlerinden yararlanılmıştır.

3. INH metabolit idrar testi

Hastanın 48 saat içinde INH alıp almadığını tespit etmek için hastadan idrar örneği alınıp Arkansas yöntemi uygulanmıştır (111, 125) 30 mg barbitürik asit her denek tüpüne önceden konulmuştur. Kloramin-T (14 g/dL) ve potasyum siyanür (5 g/dL) solüsyonları ayrı olarak damla şişelerinde hazırlanmıştır. Hastanın her idrar örneğinden 4'er damla, içinde barbitürik asit bulunan denek tüpüne eklenmiştir. Ondan sonra 2 damla kloramin-T solüsyonu ve 2 damla potasyum siyanür solüsyonu eklenmiş ve 10 saniye karıştırılmıştır. Renk değişimi genellikle bir dakika içinde gerçekleşir. Pozitif sonucu mor, koyu mavi veya turkuaz bir renk gösterir; sarı bir renk ise negatif sonuç olarak değerlendirilir. INH alıp da sigara içen hastaların idrarında hem nikotin hem de izoniazid ve metabolitleri (özellikle asetilizoniazid)

bulunduğu için sonuç pozitif olup mavi-yeşil bir renk görülür. INH alıp sigara kullanmayan hastanın idrar testinde koyu mavi bir renk görülür. Bütün testler taze idrar örnekleri ile aynı günde uygulanmıştır.(125)

4. İstatistiksel Analiz Yöntemi

İstatistiksel analiz için iki ortalama farkın önemlilik testi (t-test) kullanılmıştır. Uyunc skoru; her bir ölçü (randevuya geliş, idrar testi, tablet sayımı) %70'ten fazla ise 1 olarak değerlendirilmiştir. Her hasta için uyunc skoru 0-3 arasında (minimum 0, maksimum 3) değişmektedir.

Tüm istatistiksel analizlerde SPSS 11.0 programı kullanılmıştır.

5.2.2. ÇİD-TB hastalarında Levofloksasinin İzlenmesi

1. Hastalar

Süreyya Paşa Göğüs Hastalıkları Hastanesinde yatan levofloksasin (n=18) ya da ofloksasin (n=22) kullanan ÇİD-TB hastalarından oluşan iki tedavi grubu izlenmiştir.

2. ÇİD-TB Tedavisi öncesindeki işlemler

Öncelikle 'baseline' bilgi toplanacak olan hastaların dosyaları incelenerek, hekim vizitine katılarak ve hastayla tek tek görüşülerek ilaç öyküsü, medeni hali, eğitim seviyesi, iş durumu, muayene sonuçları, semptomları, kilosu, balgam yayma ve kültür test sonuçları, kan sayımı, karaciğer ve renal fonksiyon testleri, hem Löwenstein katı besiyeri hem de sıvı besiyeri kullanılan BACTEC ilaç duyarlılığı laboratuvar test sonuçları, HIV sonucu, akciğer röntgen ve bilgisayarlı tomografi sonuçları, odiyometrik test sonuçları, ve hastanın ilaç tedavisi ile ilgili olası sorunları ve farmasötik bakım ihtiyaçları hasta takip formuna kaydedilmiştir (Ek 1). Odiometrik ölçümler Göztepe SSK Hastanesi, BACTEC testi İstanbul Üniversitesi Hastanesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü; diğer testler SSK Süreyya Paşa Hastanesi B-Blok Bakteriyoloji ve Biyokimya Bölümleri tarafından yapılmıştır.

2. Hastaların izlenmesi ile ilgili işlemler

Çalışma süresince her iki tedavi grubu, kullanılan ilaçlar, balgam yayma ve kültür sonuçları, klinik semptomlar ve yan etkiler yönünden karşılaştırılmıştır. Haftalık hekim vizitine katılarak ve hastalar ile tek tek görüşülerek yatan hastaların klinik seyri, ilaç yan etkilerini içeren farmasötik bakım sorunları, farmasötik bakım ihtiyaçları, balgam kültürleri ve diğer ilgili laboratuvar sonuçları kaydedilmiştir. Taburcu olduktan sonra iki ayda bir kontrole gelen hastaların yayma ve kültür sonuçları da takip edilmiştir.

3. ÇİD-TB tedavisinin değerlendirilmesi

Tedavinin olası başarısını tahmin etmek (öngördürmek) için her iki tedavi grubunda bulunan hastalar için şu sorular cevaplanmıştır:

Balgam yayma testi hangi ay negatifleşti?

Balgam kültürü hangi ay negatifleşti?

Balgam kültür negatifliği peş peşe kaç ay sürüyor?

Hem yayma hem de balgam kültürü en az 6 ay negatif kaldığı takdirde tedavi “olası başarılı”; kültürü negatifleşip kür sağlayan, yani 24 aylık tedaviyi tamamlayan hastanın tedavisi “başarılı” (kür veya yayma negatif olarak da tanımlanır); ve yayma ve kültürü negatifleşip de bu negatiflik henüz 6 ay devam etmediği takdirde tedavinin sonucu “belirsiz” olarak değerlendirilmiştir. Herhangi bir sebeple ölen, tedaviyi bırakan, takip edilemeyen veya kültürü negatifleşmeyen hastanın tedavisi “başarısız” olarak kabul edilmiştir. (139, 162)

4. Hastaların immünolojik markerlerinin ölçülmesi

Flow Sitometrik Analiz; her araştırma grubundan 14’er hastanın T lenfosit altgruplarının incelenmesi tedavi öncesi ve iki aylık tedavi uygulanmasından sonra yapılmıştır. Hastaların EDTA’lı tüp içine alınan periferik 5 ml kan örnekleri aynı günde flow sitometri yöntemi ile incelenmiştir; mononükleer hücreler EDTA’lı kandan sanitize koşullarda Ficoll-Hypaque (Lymphprep, Nucomed®) yoğunluk gradiyent santrifüj yöntemi ile izole edilmiştir. Yüzey molekül ekspresyonu için iki kez PBS (phosphate-buffered saline) ile yıkanan MNH (mononükleer hücre)’ler fluoresan işaretli

monoklonal antikorlarla boyanmıştır. Bu amaçla polisteren tüplere konulan 100 µl hücre süspansiyonu üzerine, araştırılacak antikorlardan 5 µl eklenerek oda ısısında 30 dakika karanlıkta inkübe edilmiştir.

İnkübasyon sonunda örnekler içindeki eritrositler, FACS Lysing Solution ile en fazla 10 dak. inkübe edilerek ortamdan uzaklaştırılmıştır. Lisis sonrası hücrelere %2 paraformaldehit içeren PBS'den 500 µl ilave edilerek, analiz zamanına kadar 2-8°C'de karanlıkta bekletilmiştir. Değerlendirmeler FACS Calibur model flow sitometri cihazında Cellquest® (software) analiz programı ile yapılmıştır. Bu programda 10.000 hücre sayılıp lenfosit gate alınmış ve bu gate içerisindeki lenfosit oranları % olarak saptanmıştır. CD45 (total lenfosit), CD3 (T lenfosit), CD4, CD8 ve CD4/CD8 oranları kaydedilmiştir. Ölçümler İstanbul Üniversitesi Hastanesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde yapılmıştır.

Böylece ÇİD-TB tedavisinin olası immünomodulatör etkisi karşılaştırılarak incelenmiştir.

5. İstatistiksel Analiz Yöntemi

İstatistiksel analiz için iki ortalama farkın önemlilik testi (t-test) kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS 11.0 programı kullanılmıştır.

6. BULGULAR

6.1 Hasta Eğitim Çalışmasının Sonuçları

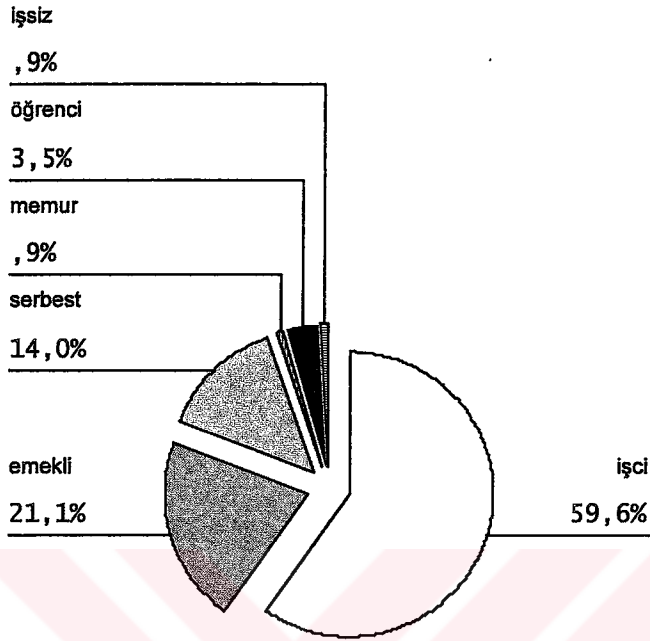
Genel Özellikler (Tablo 6.1 ve Şekil 6.1)

Çalışmaya katılan 114 hastanın yaş ortalaması $37,75 \pm 14,02$ (antitüberküloz ilaçları ile ilgili eğitim alan grup $36,58 \pm 14,75$; kontrol grubu $38,59 \pm 13,35$) olup; bu hastaların %71'i evliydi. Ortalama $7,37 \pm 3,51$ yıl eğitim görmüş olan hastalarımızın %12'sinin diyabetli olduğu tespit edilmiştir (Tablo 6.1). Mesleki açıdan hastalarımızın çoğu ya işçi (%59,6) ya da serbest (%14) olarak çalışmaktaydılar. Emekli olanların oranı ise %21,1 olarak saptanmıştır. (şekil 6.1) Bu bulgular, aynı merkezde Şubat 2002-Mayıs 2003 tarihleri arasında yürütülmüş olan çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (29). Hiçbir hastanın aktif AIDS hastalığı olmayıp sadece altı hastanın HbsAg'si (hepatit B yüzey antijen) pozitif bulunmuştur.

Tablo 6.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Özellikler	Toplam (n=114)	Eğitim grubu (n=56)	Kontrol grubu (n=58)	p değeri
Yaş	$37,75 \pm 14,02$	$36,58 \pm 14,75$	$38,59 \pm 13,35$	AD
Medeni hali	%71 evli 81 evli 33 bekar	17B 39E	16B 42E	AD
Eğitim durumu (yıl ortalaması)	$7,37 \pm 3,51$	$7,36 \pm 3,61$	$7,38 \pm 3,44$	AD
Diyabet varlığı	%12 (14)	5	9	AD

n: örnek sayısı; ort \pm SS: ortalama \pm standart sapma; istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak ifade edilmektedir (güven aralığı %95). AD: İstatistiksel olarak anlamlı değildir.



Şekil 1: Hastaların mesleki durumu (n=114)

Sigara Özellikleri (Tablo 6.2 ve 6.3)

78 hastadan ayrıntılı olarak sigara öyküsü alınmış ve idrar testi ile teyit edilmiştir. (bkz bölüm 5.2.1'e) Hastaların çoğunda sigara içme öyküsü saptanmıştır. Taburcu olan hastalarımızın %47'si sigarayı yeni bıraktıklarını ifade etmişlerdir; ancak hastaların %28'i ise halen kullanmaya devam ettiklerini belirtmişlerdir. INH metabolit testinde yeşil bir renk oluşmasıyla idrarda nikotinin varlığının bulunması esasına dayanan test sonuçlarını göz önünde bulundurarak sigara içme oranının %72 olduğu söylenebilir. Sigarayı bıraktığını söyleyip de tedavi sırasında devam etmekte olanların oranı da %47 olarak bulunmuştur. Hastanemizde yapılan başka bir çalışmaya göre sigara içme öyküsü oranı %68,75 olarak gözlenmiştir (29).

Tablo 6.2.: Sigara alışkanlıkları

5 yılı aşkın süredir sigarayı bırakmış olanlar	% 2,56 (2/78)
Hiç içmemiş olanlar	% 21,79 (17/78)
Yeni bırakmış olanlar	% 47,44 (37/78)
Halen kullanıyor olanlar	% 28,21 (22/78)

Tablo6.3. İdrar testi sonuçlarına göre sigara kullanım özellikleri

Sigara kullandığını söyleyip idrar testi (+) olanlar	% 24,36 (19/78)
Sigarayı bıraktığını veya kullanmadığını söylediği halde idrar testi (+) olanlar	% 47,44 (37/78)
Sigara kullanmadığını söyleyip idrar testi (-) olanlar	% 28,21 (22/78)

Uyunc (Tablo 6.4)

Tedaviye uyuncu ölçmek için ilaç sayımı, randevuya geliş sayısı ve INH idrar testi uygulanmıştır. Her üç parametre bakımından eğitim alan grup kontrol grubuna göre başarılı bulunmuştur. İlaç sayımına göre eğitim alan grubun uyuncu %89, kontrol grubunun uyuncu ise %86 olarak saptanmıştır. Daha objektif bir parametre olan randevuya geliş sayısına göre ise eğitim grubunda %77, kontrol grubunda ise %67 uyunc gözlenmiştir. İki grup arasındaki en belirgin fark en objektif test olan idrar testinde kaydedilmiştir. Eğitim alan grupta, INH alındığını gösteren INH metaboliti idrar testi pozitiflik oranı %86 iken, kontrol grubunda bu oran %50 ($p<0,001$) bulunmuştur. Eğitim grubu için ortalama uyunc skoru 2,18 iken (maksimum =3); kontrol grubunun ortalama uyunc skoru sadece 1,50 olarak bulunmuştur.

Tablo 6.4. Tedaviye uyunc parametrelerin gruplar arasındaki dağılımı

	Eğitim grubu	Kontrol grubu	p değeri
İlaç sayımı	(n=53) %88,72	(n=52) %85,75	AD
Randevuya gelişi	(n=56) %77,14	(n=58) %67,43	AD
INH idrar testi	(n=51) %86,25	(n=52) %50,15	< 0,001*
Uyunc skoru	(n=56) 2,18±0,92	(n=58) 1,50±0,86	< 0,001*

n: örnek sayısı; ort ± SS: ortalama ± standart sapma; *istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak ifade edilmektedir (güven aralığı %95). AD: İstatistiksel olarak anlamlı değildir.

Farmasötik Bakım (Tablo 6.5, 6.6 ve 6.7)

Değerlendirdiğimiz hasta profillerine bakıldığında hastaların farmasötik bakım gereksinimleri beş ana grup altında incelenmiştir (bkz Farmasötik bakım [4.3] bölümüne). Bu gereksinimler sırasıyla ağrı kontrolü (31), beslenme (23), reçetelenmede eksik ilaç yazılması (20), solunum kontrolü (13) ve kan şekeri kontrolü (13) olarak saptanmıştır. Reçetelenme gereksinimi dışındaki gereksinimler iki grup arasında homojen bir dağılım göstermiştir.

İlaç yan etkilerini içeren farmasötik bakım sorunları 7 kategoride değerlendirilmiştir (Tablo 6.6). En fazla kaydedilen yan etkiler ciltle ilgili olup, 48 hastanın geçici de olsa bu yan etkileri yaşadıkları gözlenmiştir. Diğer yan etkiler sırasıyla mide-bağırsak rahatsızlıkları (33), metabolik sorunları (örneğin karaciğer fonksiyon testlerinde anormal bir sonuç.) (29), duyuşsal (görme veya his) sorunlar (25); santral sinir sistemi yan etkileri (17), duyarlılık reaksiyonları (8) ve ilaç etkileşimleri (6) olarak belirtilmiştir.

Tablo 6.7'de, yapmış olduğumuz müdahaleler gösterilmektedir; ancak çalışma esnasında tüm klinik eczacılık hizmetlerini sağlama göreviyle değil; serviste gözlemci ve araştırmacı olarak bulunulmuştur. Her olguya müdahale etmediğimiz için elde edilen rakamlar düşük bulunabilir. Burada amacımız, birkaç örnek ile klinik eczacının potansiyel rolü ve yararını göstermektir.

Tablo 6.5. Hastaların farmasötik bakım gereksinimleri

Gereksinim duyulan farmasötik bakım	Eğitim grubu (n=56)		Kontrol grubu (n=58)		p değeri
	n	%	N	%	
Solunum kontrolü	7	12,5	6	10,3	AD
Ağrı kontrolü	18	32,1	23	39,7	AD
Kan şekeri kontrolü	5	8,9	8	13,8	AD
Beslenme	14	25,0	9	15,5	AD
Reçetelenme ^Δ	0	0	20	34,5	< 0,0001

^Δ: Reçetelenme gereksinimi; uygun doz ve miktarda ilaç sağlayışında bir eksik olduğu ifade edilmektedir. n: örnek sayısı; istatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak ifade edilmektedir (güven aralığı %95). AD: İstatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 6.6. İlaç yan etkileri ve diğer farmasötik bakım sorunları

Yan etki veya sorun	Eğitim grubu (n=56)		Kontrol grubu (n=58)		P değeri
	n	%	N	%	
Duyusal	18	32,1	7	12,1	0,01*
Cilt	25	44,6	23	39,7	AD
Mide-bağırsak	18	32,1	15	25,9	AD
Metabolik	14	25,0	15	25,9	AD
Duyarlılık	4	7,1	4	6,9	AD
SSS	10	17,9	7	12,1	AD
Etkileşim	3	5,4	3	5,2	AD

n: örnek sayısı; istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak ifade edilmektedir (güven aralığı %95); SSS: santral sinir sistemi. AD: İstatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 6.7. Hastaların farmasötik bakım sorunlarına yapılan müdahaleler

Hastanın farmasötik bakım sorunu	Müdahalelerimiz	Elde edilen sonuç
Nöropati belirtileri (n=12)	Piridoksin önerildi	Nöropati ile ilgili semptomları düzeldi (n=7)
Eksik ilaç (n=3)	İlaç sağlandı	Hasta ilacını zamanında aldı ve uyunç sorunu görülmedi (n=3)
Sigara içiliyordu (n=3)	Hastanın sigarayı bırakması konusunda danışmanlık yapıldı	Sigara bırakıldı (idrar test sonucu yeşilden mora dönüştü) (n=3)
Yüksek açlık kan şekeri (n=3)	Kan şekeri takibi yapıldı ve Diyabet Vakfı'yla randevu ayarlandı	Kan şekeri düzeyi kontrol altına alındı (n=3)
Diyabetik ayak (n=3)	Ayak bakım danışmanlığı yapıldı; broşür verildi	Sorun düzeldi (n=1)
Bulantı ve kusma belirtileri (n=3)	Karaciğer fonksiyon testleri kontrol edildi	Toksisite gelişmedi (n=3)
Deride kaşıntı (ilaç yan etkisi) (n=1)	Antihistaminik önerildi	Kaşıntı sorunu geçti (n=1)

6.2. ÇİD-TB ve levofloksasin incelenme çalışmasının sonuçları

ÇİD-TB Hastalarının Genel Özellikleri (Tablo 6.8.)

Çalışmaya Kasım 2002 ile Kasım 2004 tarihleri arasında Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde tedavi gören 40 ÇİD-TB hastası alınmıştır. Bunların 18'ine levofloksasin, 22'sine ise ofloksasin içeren tedavi rejimleri verilmiştir. Tablo 6.8'de görüldüğü gibi iki grup arasında demografik açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. Tedavi başlangıcında hastaların yaş ortalaması $42,95 \pm 2,51$ idi; hastaların %75'i erkek (30); %72,5'i evli (29 olup), ve ortalama eğitim süreleri $7,0 \pm 0,58$ yıl idi.

Tablo 6.8. Hastaların demografik özellikleri

	Toplam (n=40)	Ofloksasin (n=22)	Levofloksasin (n=18)	p değeri
Yaş	42,95±2,51	43,68±3,38	42,06±3,85	AD
Erkek Cinsiyet	30 (%75)	17 (%77,27)	13 (%72,22)	AD
Evli	29 (%72,5)	17 (%77,27)	12 (%66,06)	AD
Eğitim (Yıl)	7±0,58	6,77±0,638	7,32±1,09	AD

n: örnek sayısı; ort ± SS: ortalama ± standart hata; istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak ifade edilmektedir (güven aralığı %95). AD: İstatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tedavi ile ilişkili faktörler (Tablo 6.9. ve 6.10.)

Tüberküloz yaşı, ilk tüberküloz tanısının konulduğu günden, hastanın çalışmamıza alındığı ana kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. TB yaşı bakımından iki tedavi grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Levofloksasin alan hastaların ortalama tüberküloz yaşı $5,0 \pm 1,42$ yıl olarak saptanmıştır. Ofloksasin alan bireylerin ortalama tüberküloz yaşı, ise $6,13 \pm 1,61$ yıl, tüm hastalar için ise $5,62 \pm 1,09$ yıl olarak bulunmuştur. Levofloksasin alan hastaların tedavi süresinin ofloksasininkinden daha uzun olduğu görülmüştür (17,08 ay; 14,50 ay).

Direkt yayma yöntemi ile bakılan balgam örnekleri incelendiğinde, başarısız olarak sınıflandırılmış olgular dışında levofloksasin içeren tedaviye cevap veren hastaların negatifleşme hızı ($1,5 \pm 0,34$ ay); ofloksasin alan gruba ($2,05 \pm 0,43$ ay) göre

daha fazladır. Aynı şekilde balgam kültür negatifleşme hızı açısından levofloksasin grubunun (2,07±0,33 ay) ofloksasinkinden (2,45±0,44 ay) daha hızlı olduğu görülmüşse de bu fark anlamlı bulunmamıştır.

Tedavinin olası başarısını değerlendirmek için başvurduğumuz diğer bir yöntem negatifleşmiş kültürün en az 6 ay negatif kalma oranları olup sonuçlar Tablo 6.9'da gösterilmiştir. Ofloksasin alan hastaların en az 6 ay negatifleşmeyi koruma oranı %81,8 iken levofloksasin grubunda bu oran %72,2 olarak saptanmış; ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır. Diğer yandan Tablo 6.10'da görüldüğü gibi kür sağlamış olan dört hasta levofloksasin grubunda yer almıştır. Çalışma sonuçlandığında üç hastanın tedavisinin başarısızlıkla sonuçlandığı ve dört hastanın vefat ettiği kaydedilmiştir.

Tablo 6.9. Tedavi grupları arasında etkinliğin karşılaştırılması

	Toplam (ort±SH) (n)	Ofloksasin (ort±SH) (n)	Levfloksasin (ort±SH) (n)	p değeri
TB yaşı (n=40)	5,62±1,09 (n=40)	6,13±1,63 (n=22)	5,00±1,42 (n=18)	AD
Tedavi süresi (ay)	15,66±0,918 (n=40)	14,50±0,77 (n=22)	17,08±1,79 (n=18)	AD
Yaymanın negatifleştiği ay	1,82±0,27 (n=34) [#]	2,05±0,43 (n=20) [#]	1,50±0,34 (n=14) [#]	AD
Kültürün negatifleştiği ay	2,29±0,29 (n=34) [#]	2,45±0,44 (n=20) [#]	2,07±0,33 (n=14) [#]	AD
Minimum 6 ay süre ile kültür (-)	31 (%77,5) (n=40)	18 (%81,8) (n=22)	13 (%72,2) (n=18)	AD

n: örnek sayısı; ort ± SH: ortalama ± standart hata; istatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak ifade edilmektedir (güven aralığı %95); #: ölen veya tedavisi başarısız olarak değerlendirilen hastaları içermemektedir. AD: İstatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 6.10. Tedavi etkinliğinin seyri

Değerlendirme	Açıklama	Toplam (n=40)	Ofloksasin (n=22)	Levofloksasin (n=18)
Başarılı (kür, yayma negatif)	Kür sağlamış (24 aylık tedaviyi başarıyla tamamlamış) olanlar	4 (%10)	Veri yok**	4 (%22,2)
Olası başarılı	Yayma ve kültürü negatifleşmiş olup en az 6 ay süre ile negatif kalan* fakat henüz kür sağlanmamış olanlar	27 (%67,5)	18 (%81,8)	9 (%50)
Belirsiz	Yayma ve kültür negatifleşmiş olup henüz 6 ay kapsamayanlar	2 (%5)	1 (%4,55)	1 (%5,55)
Başarısız	Tedaviyi terk eden/negatifleşmeyen kültür sonuçları olanlar	3 (%7,5)	2 (%9,1)	1 (%5,55)
	Ölenler	4 (%10)	1 (%4,55)	3 (%16,7)

* Yew ve arkadaşlarına göre tedavi başarısı en azından ardışık 6 aylık balgam kültür sonucunun negatif olması ve kür sağlandıktan sonra negatifleşmenin devam etmesi olarak tanımlanmıştır. Geçici kültür negatifleşmesi başarısızlık olarak değerlendirilmiştir (98, 140,163).

** Ofloksasin tedavisi alan grubun ilk hastaları 2003 yılının ilk aylarında çalışmaya alınıp son değerlendirme Kasım 2004'te yapıldığından dolayı 24 ay süreli kür sağlayan herhangi bir hasta henüz kaydedilmemiştir

Farmasötik bakım gereksinimleri ve komplikasyonlar (Tablo 6.11. ve 6.12)

Hastaların farmasötik bakım gereksinimleri incelendiğinde (Tablo 6.11) reçeteleme (uygun ilaç sağlanması) konusu dışında iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. En göze çarpan gereksinim ağrı kontrolü (%62,5) ve solunum kontrolü (%47,5) olarak saptanmıştır. Diğer gereksinimler kan şekeri kontrolü (%27,5), beslenme (%22,5), reçeteleme (%17,5) ve uyunc desteği olmuştur (%12,5). İlaç yan etkileri ve diğer farmasötik sorunları içeren komplikasyonlar Tablo 6.12'de gösterilmiştir. En fazla duyuşal fonksiyon (%75), gastrointestinal (%60) ve santral sinir sistemi (%42,5) ile ilgili yan etkiler görülmüştür. Diğer komplikasyonlar alerjik

kaynaklı (%25), kardiyovasküler (%22,5), metabolik (%25), etkileşimler (%20) ve deri ile ilgili bulunmuştur (%15). Etkileşim ve metabolik anormallikleri levofloksasin grubunda daha fazla görülmüştür (p=0,057 ve p=0,010).

Tablo 6.11. Farmasötik bakım gereksinimleri

	Toplam (n=40)		Ofloksasin (n=22)		Levofloksasin (n=18)		p
	N	%	n	%	n	%	
Ağrı varlığı	25	62,5	14	63,6	11	61,1	AD
Solunum	19	47,5	11	50	8	44,4	AD
Kan şekeri	11	27,5	5	22,7	6	33,3	AD
Beslenme	9	22,5	5	22,7	4	22,2	AD
Uyunc	5	12,5	2	9,1	3	16,7	AD
Reçeteleme^Δ	7	17,5	1	4,5	6	33,3	0,017*

n: örnek sayısı; *istatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak ifade edilmektedir (güven aralığı %95). AD: İstatistiksel olarak anlamlı değildir.

Δ: Reçeteleme gereksinimi; uygun dozda veya uygun ilaç sağlanmasında bir eksiklik olduğunu ifade etmektedir.

Tablo 6.12. Tedaviye bağlı farmasötik bakım sorunları

	Toplam (n=40)		Ofloksasin (n=22)		Levofloksasin (n=18)		p
	N	%	N	%	n	%	
Gastrointestinal	24	60	11	50	13	72,2	AD
SSS	17	42,5	9	40,9	8	44,4	AD
Duyusal sorunlar	30	75	16	72,7	14	77,8	AD
Alerjik reaksiyonlar	10	25	7	31,8	3	16,7	AD
Kardiyovasküler	9	22,5	5	22,7	4	22,2	AD
Deri	6	15	4	18,2	2	11,1	AD
Etkileşim	8	20	2	9,1	6	33,3	AD
Metabolik sorunlar	10	25	2	9,1	8	44,4	0,01*

n: örnek sayısı; *istatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak ifade edilmektedir (güven aralığı %95); AD: İstatistiksel olarak anlamlı değildir. SSS: santral sinir sistemi.

İmmünolojik bulgular (Tablo 6.13. ve 6.14.)

Tablo 6.13. ve 6.14.'te immünolojik değerler sunulmaktadır. İmmünolojik değerler tedavi başlangıcında ve 2 ay sonra incelenmiştir. Bütün hastalar için CD45, CD4, CD8 T-lenfositleri ve CD4/8 oranlarında anlamlı bir fark saptanmıştır. CD45 hücre yüzdesi %86'dan %92'ye, CD4 hücre yüzdesi %33,7'den 38,3'e yükselmiş, CD8 yüzdesi %31,5'den %27,7'e düşmüş ve CD4/8 oranı 1,3'ten 1,57'ye yükselmiştir ($p<0,05$). Ancak iki tedavi grubu ayrı ayrı incelendiğinde levofloksasin alan hastaların CD4 ve CD8 T-lenfositlerinin yüzdelerinde anlamlı değişimler görülürken (CD4 %32,5'ten %38,6'ya yükselmiş ve CD8 %34,5'ten %29,5'e düşmüştür) ofloksasin grubundaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 6.13.1. CD immünolojik markerlar – toplam

İmmünolojik Markerlar	N	Toplam		P
		1. ölçüm* [%] (ort±SH)	2. ölçüm* [%] (ort±SH)	
CD45	25	86,32±2,32	91,68±1,11	0,033
CD3	25	62,84±3,06	65,40±2,05	AD
CD4	28	33,70±2,34	38,29±1,66	0,017
CD8	28	31,46±1,95	27,71±0,19	0,018
CD4/8	28	1,30±0,19	1,57±0,17	0,016

*1. ölçümler tedavi başlamadan önce ve 2. ölçümler iki aylık tedaviden sonra yapılmıştır. n: örnek sayısı; ort±SH: ortalama±standart hata; istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak ifade edilmektedir (güven aralığı %95). AD: İstatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 6.13.2. CD immünolojik markerlar – ofloksasin

İmmünolojik Markerlar	Ofloksasin (n=14)		P
	1. ölçüm* [%] (ort±SH)	2. ölçüm* [%] (ort±SH)	
CD45	86,14±3,16	91,93±1,37	AD
CD3	61,36±4,62	63,50±3,01	AD
CD4	34,93±3,36	37,93±2,36	AD
CD8	28,29±1,99	25,93±2,00	AD
CD4/8	1,33±0,19	1,65±0,23	AD

*1. ölçümler tedavi başlamadan önce ve 2. ölçümler iki aylık tedaviden sonra yapılmıştır. n: örnek sayısı; ort±SH: ortalama ± standart hata; istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak ifade edilmektedir (güven aralığı %95). AD: İstatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 6.13.3. CD immünolojik markerlar – levofloksasin

İmmünolojik Markerlar	N	Levofloksasin		P
		1. ölçüm* [%] (ort±SH)	2. ölçüm* [%] (ort±SH)	
CD45	11	86,55±3,59	91,37±1,89	AD
CD3	11	64,73±3,86	67,82±2,61	AD
CD4	14	32,47±3,35	38,64±2,42	0,025
CD8	14	34,64±3,21	29,50±0,348	0,037
CD4/8	14	1,26±0,35	1,50±0,25	AD

*1. ölçümler tedavi başlamadan önce ve 2. ölçümler iki aylık tedaviden sonra yapılmıştır. n: örnek sayısı; ort ± SH: ortalama ± standart hata; istatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak ifade edilmektedir (güven aralığı %95). AD: İstatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 6.14. CD immünolojik markerlar - ofloksasin ile levofloksasin karşılaştırılması

İmmünolojik Markerlar	Ölçüm #	Toplam (n) [%] (ort±SH)	Ofloksasin (n) [%] (ort±SH)	Levofloksasin (n) [%] (ort±SH)	p
CD45	1	86,89±2,20 (27)	87,00±3,07 (15)	86,75±3,28 (12)	AD
	2	91,64±0,99 (28)	91,93±1,37 (14)	91,36±1,49 (14)	AD
CD3	1	63,19±2,88 (27)	62,40±4,43 (15)	64,17±3,57 (12)	AD
	2	65,89±1,86 (28)	63,50±3,01 (14)	68,29±2,11 (14)	AD
CD4	1	34,35±2,25 (30)	35,93±3,29 (15)	32,77±3,13 (15)	AD
	2	38,29±1,66 (28)	37,93±2,36 (14)	38,64±2,42 (14)	AD
CD8	1	31,13±1,85 (30)	28,53±1,87 (15)	33,73±3,13 (15)	AD
	2	27,71±1,47 (28)	25,93±2,00(14)	29,50±2,13 (14)	AD
CD4/8	1	1,32±0,18 (30)	1,34±0,17 (15)	1,30±0,33 (15)	AD
	2	1,57±0,17 (28)	1,65±0,23 (14)	1,50±0,25 (14)	AD

*1. ölçümler tedavi başlamadan önce ve 2. ölçümler iki aylık tedaviden sonra yapılmıştır. n: örnek sayısı; ort ± SH: ortalama ± standart hata; istatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak ifade edilmektedir (güven aralığı %95). AD: İstatistiksel olarak anlamlı değildir.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

7.1. Hasta Eğitim Bölümü

Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya katılan hastalarımızın genel özellikleri açısından iki grup arasında homojen bir dağılım gösterdikleri saptanmıştır (tablo 6.1'e bkz). Araştırmamızda yer alan hastaların yaş ortalaması 36-38 idi. Çocukları kapsamayan bu ortalamanın aksine tüberküloz hastalarının yaş ortalamasının daha genç olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca mesleki dağılım sadece erkek hastaları yansıtmaktadır. Çoğu en azından ilkokul mezunu olan hastalarımızın eğitim seviyesi ile uyunc oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Hastanın diyabetik olmasının tüberküloza yakalanma riskini artırdığı bilinmektedir (13). Çalışmamızdaki hastalarımızın %12'sinin diyabetli olması şaşırtıcı bir sonuç değildir.

Çalışma kapsamındaki tüberküloz hastalarının çoğu (büyük kısmı) işçi veya emekli kategorisinde yer almaktadır. Sosyo-ekonomik düzeyi düşük kabul edilen bu hastalardan işçilerin maaş ortalaması 290 mil TL (eğitim grubu 275 mil TL n=44; kontrol grubu 312 mil TL n=35) idi. Düşük sosyo-ekonomik düzey ile tüberküloz insidansı arasında önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir (12, 63, 117).

Hastaların Sigara Alışkanlıkları

Hastaların sigara içme alışkanlıkları ile ilgili bulgularımızın çarpıcı olduğu görülmektedir (Tablo 6.2 ve 6.3' bknz). Birçok çalışma (73, 161) sigara kullanımının tüberkülozun iyileşmesini önlediğini ortaya koymaktadır. Ayrıca sigara, kilo açısından zayıf olan hastaların iştahını daha da kötüleştirmektedir. Sigara içen hastanın öksürüğü ve balgam üretimi de fazla olduğundan bulaşıcı dönemde çevresindekiler açısından tehlike artmaktadır.

Hindistan'da yapılan kapsamlı bir çalışmada, sigara ile tüberküloz arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür (42). Sigara kullanımının tüberkülozun insidansını ve prevalansını artırdığı bilinmektedir. Ayrıca, içilen sigara miktarı da tüberküloz prevalansını etkilemektedir.

Hindistan'da günde 10'dan fazla sigara içenlerde tüberküloz prevalansı %0.70; günde < 10 sigara içenlerde ise %0.47 olarak bulunmuştur. Bunun yanı sıra, tüberküloz yüzünden ölenlerin %73'ünün sigara öyküsüne sahip olduğu saptanmıştır. Sigara kullanımının tüberküloza bağlı mortaliteyi (ölme riski) 4.5 kat artırması oldukça çarpıcı bir bulgu olarak verilmiştir.

Yüksek oranda demir içeren tütünün, tüberkülozun seyrini olumsuz etkilediği düşünülmektedir (14). Günde bir paket sigara içenlerin 1.12 µg demir teneffüs etmiş oldukları bildirilmiştir. Demirle yüklenmiş olan bronko-alveolar (akciğer) makrofajın TNFα'nın ve nitrik oksitin sentezini azaltmasından dolayı M. tuberculosis'e karşı daha zayıf bir immünolojik yanıt verdiği bulunmuştur. Yani sigara içenlerde akciğer savunma mekanizması bozulmaktadır. Aynı şekilde, demirce zengin bir diyetin de tüberküloz hastalarımıza yararlı olmayabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamıza dahil olan hastalarımızın yarısı sağlık personeli veya aile fertleri tarafından uyarıldıkları için veya kendi istekleriyle tedavi başlangıcında sigarayı bırakmışlardır; ancak iradesizlik veya başka nedenlerden dolayı eski alışkanlıklarına yenik düşmüşlerdir. Bu konuda eczacının danışmanlık rolünün önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda tarafımızdan uyarılan bir kaç hastada yeşil (sigara içtiğini gösteren) idrar testinin mora dönüştüğü görülmüştür (tablo 6.7'ye bknz). Yani, bazı hastaların sigarayı tekrar bırakmaları sağlanmıştır. Eczacının, sigara bırakmaya yönelik hasta eğitim görevini yerine getirmesiyle, şimdiye kadar önemsenmemiş olan; ancak tüberküloz seyri için önemli olan bir soruna olumlu katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Uyunc

Yapılan çalışmalar, eğitimin uyunc üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Uyuncsuzluk tedavi başarısızlığının ana sebeplerinden biridir (154). Bu yüzden uyunc sorununu düzeltebilecek bir yöntemin toplumumuz için yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Uyunc konusunda, eğitim verdiğimiz grup ile kontrol grubu arasında çok belirgin bir fark kaydedilmiştir. Farmasötik bakımın bütün yönleriyle (örn. hasta eğitimi, takibi ve gerekli olduğu taktirde eczacının müdahalesi) hasta uyuncunu artırdığı görülmüştür (tablo 7'ye bknz). Ayrıca ilaç tedavisi ile ilgili kararların hasta ile birlikte

alınmasının uyunca olumlu katkıları saptanmıştır (154). Walker'e göre hasta eğitimin spesifik olması gerekmektedir. Hastaların özellikle doz zamanlaması, yan etki, kullanım amacı, etkileri, ilacın ismi, tedavi süresi, unutulmuş doz ve ilacın aç/tok karnına alınması konularında az ve öz bilgi istedikleri belirlenmiştir (154). Çalışma süresince uyguladığımız sözlü ve yazılı eğitimde yukarıda söz edilen konular vurgulanmış ve bunun olumlu katkıları olduğu görülmüştür (100).

İspanyolca konuşan Latin kökenli genç ABD göçmenleri arasında profilaktik amaçla kullanılan INH'e uyunca ilgili bir çalışmada yaş, riskli davranışlar (örn. kavga/dövüş, sigara ve alkol tüketimi vb), okul notları ve her iki kültüre (Latin ve Amerikan) adaptasyonları gibi faktörlerin uyuncu olumlu veya olumsuz şekilde etkiledikleri saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bu çalışmanın diğer bir sonucuna göre uyunç konusunda özgüveni olan ve aldığı ilacın faydalarına inanan gençlerin daha uyumlu oldukları görülmüştür. Bu yaş grubundaki hastalar için ailesel ve toplumsal desteğin önemi vurgulanmıştır (61) (bölüm 4.2'ye bkz). Başka bir çalışmada da uyunçsuzluğun, evsizliğe, aşırı alkol tüketimine ve ilaç yan etkilerine bağlı olabildiği belirtilmiştir (144). Alkol tüketiminin uyunç üzerine olan olumsuz etkisi Dilek ve ark. tarafından da görülmüştür (29).

Tüberküloz hastalarına yönelik eğitim programı ve özellikle de çizgili ve resimli eğitim kitapçığı hazırlayan araştırmacılar bu hastaları motive etmeyi ve onlara ulaşmayı amaçlamışlardır (18). Bu çalışmaya göre başarılı sağlık eğitim yaklaşımları, hastanın eğitim, dil ve kültür seviyesi göz önünde bulundurularak tasarlanmalıdır. Sözlü ve yazılı malzeme gerçek hayata uygun olarak hazırlanmalıdır.

Yapılan bir çalışmada, profilaktik tedavide DGT yönteminin en fazla uyunç sağlayan yöntem olduğu saptanmıştır. Rutin danışmanlık ve bakım hizmetlerinden yararlanan hastaların büyük oranda tedavilerini tamamladıkları; ancak ev ziyaretinde yapılan idrar INH testlerinin DGT grubundakilerden daha düşük olduğu görülmüştür. Rutin bakım alan hastaların dozlarının %50'sini kaçırdığı ve idrar testlerinin sadece %55'inin pozitif olduğu ortaya çıkmış ve hastalar uyunçsuz kabul edilmişlerdir. Oysa bu hastaların %90'ı ilaçların en az %80'ini aldıklarını iddia etmişlerdir. Maddi (parasal) ödüllendirmenin de uyunç artırıcı bir yöntem olduğu kaydedilmiştir (19). 'Enhanced DGT' olarak adlandırılan DGT + pekiştirici yönteminin uygulandığı çalışmalarda, ortalama uyunç oranının (ölçü olarak tedaviyi tamamlayan hasta oranı) %91; normal

DGT yöntemi uygulayanlarda %86; çalışmamızda olduğu gibi modifiye edilmiş DGT yöntemi uygulayanlarda (iki ay hastanede yatırıldıktan sonra hasta kendi başına kalmış) %78.6; ve gözlemlenmemiş tedavi uygulananlarda ise %61.4 olduğu bildirilmiştir (13). Aynı şekilde otuz iki DGT programını kapsayan bir derlemede DSÖ artık tek başına DGT'yi değil, söz ettiğimiz pekiştireçli DGT (enhanced DGT) yöntemini önermektedir (153).

Son çalışmalar DGT yönteminin başarısını vurgularken, dünya genelinde bu yöntemin uygulanmasına dair ciddi eksiklikler olduğu bildirilmiştir (34, 39). DGT, sadece ilaçların içirilmesi ile değil, hasta ile sağlık personeli arasında insani bir bağın oluşturulmasıyla gerçekleşmelidir. Ayrıca, ÇİD tedavisi önemli olmakla beraber yeni vakaların sadece %2'sinin ÇİD olduğu göz önünde bulundurulursa, ÇİD programlarına yatırılacak paranın DGT programlarına yatırılmasının daha faydalı olacağı düşünülmektedir. DGT'nin uygulandığı bölgelerde bile, coğrafik koşullar, yoksulluk ve kültür farklılıkları gibi engeller yüzünden hastaların bu programlardan tam anlamıyla yararlanamadıkları bildirilmiştir (34).

Farmasötik Bakım Gereksinimleri

Çalışmamızda en sık kaydedilen farmasötik bakım gereksinimi her 3 kişinin birinde rastlanan ağrı kontrolü idi. Beklendiği gibi göğüs ağrıları ve akciğer hastalığının varlığını işaret eden sırt ağrılarında şikayet eden hasta sayısı oldukça fazla (22, n=114) idi. 12 hasta eklem ağrılarında yakınmaktaydı. Bahsettiğimiz bu eklem ağrıları veya artralji pirazinamidin yan etkisi olarak da değerlendirilebilir. PZA kaynaklı poliartralji oranı %40 olarak saptanmıştır (13, 72). Diğer yandan, PZA kaynaklı olup, ürik asit seviyesi ile ilişkili olmayan ve omuzları etkileyen ama analjezik ajanlara cevap vermeyen bir artralji çeşidi meydana gelebildiği de rapor edilmiştir (57).

Ağrı, hastaların hayatlarını hem fizyolojik (örn: taşikardi olur, oksijen tüketimi yükselir) hem de psikolojik (uykusuzluk, hastanın morali bozulur) açıdan belirgin bir şekilde olumsuz olarak etkilediği halde ağrı kesici tedavi çok nadir uygulanmaktadır (130). Hekimlerin hastalarına verdikleri mesaj genellikle şöyle özetlenebilir. “Çektiğin ağrılar tedavinin doğal bir parçası olarak kabullenmen ve eğer çok şiddetli değilse onlara katlanman gerekir”. Halbuki klinik eczacı bu ağrıları daha objektif bir şekilde ölçüp tedavi etmek istemektedir (DSÖ'nun analjezik basamaklarına göre) (51). Birden

fazla ağrı kesiciye başvurulursa (multimodal pain therapy) hem yan etkilerin asgariye indirilebileceği hem de daha başarılı olunabileceği vurgulanmaktadır (130).

Çalışmamızda, ikinci sıradaki farmasötik bakım gereksiniminin beslenme olduğu saptanmıştır. Kan sayımı sonuçlarına göre hastaların %52'sinde hemoglobin değerinin <13 g/dl olduğu ortaya çıkmıştır. Hastalardaki aneminin yetersiz beslenme (iştahsızlık kaynaklı) veya kanamadan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. İştahsızlık ve kilo kaybı aktif hastalığın bir belirtisi olduğu için (bölüm 4.1.6.1.'e bknz) ilaç tedavisine cevap veren hastanın iştahı zamanla yerine gelmektedir.

Klinik eczacı hastanın klinik tablosu ve kan sayımına göre destek tedavisi olarak demir veya vitaminler önerebilir; ancak daha önce söz ettiğimiz gibi demir yüklenmesi hastaların immünolojisini ve dolayısıyla klinik seyrini olumsuz etkileyebilir (14). Demirin verilip verilmemesi konusunda daha fazla araştırma yapılmalıdır. Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda A vitamini veya çinko desteğinin, tedaviye olumlu katkısının olduğu iddia edilmiştir (13). Demir eksikliği anemisi dışında düşük albümin düzeyleri de yeterli olmayan beslenmeye işaret etmektedir.

Çalışmamızda, belirlenen diğer bir farmasötik bakım gereksinimi üç hastamızın ihtiyacı olan diyabet ile diyet uygulamaları idi. Genellikle bu hastaların birden fazla ihtiyacı veya sorunu olmaktadır. Örneğin ayak deri veya tırnak infeksiyonu, hipertansiyon kontrolü, nöropati riski vs. (84). Taburcu olacak hastalara diyabetle ilgili hasta eğitimi sunulabilir. Bunun yanı sıra kan şekeri kontrolünün hastaların %12'si için önemli bir farmasötik ihtiyaç olduğu gösterilmiştir. Diyabetli bir kişinin latent tüberküloz infeksiyondan aktif hastalığa geçme relatif riski diyabetli olmayana göre 2-4'tür. Klinik eczacının bu hastalara sunabileceği hizmetler; insülin kullanımı ile ilgili hasta eğitimi, doz ayarlaması, kan şekeri izlemi, ayak bakımı ile ilgili danışmanlıklar olarak sıralanabilir (149). Böylece uzun vadeli komplikasyonların (arter hastalığı, diabetik retinopati, nöropati, böbrek yetmezliği) önlenmesi mümkün olacaktır. Oral antidiyabetik ilaçlar ile eş zamanlı rifampisin alan hastalarda anlamlı bir etkileşim meydana gelebileceği bildirilmiştir (163). Hem RIF hem de PZA diyabetli hastaların şeker kontrolünü olumsuz etkileyebilir (40). Oral antidiyabetik veya insülin dozlarının ayarlanması için bazı hastaları Türkiye Diabet Vakfı'na yönlendirdik (Tablo 6.7'ye bknz).

Hastaların %11'inde solunum kontrolüne gereksinim duyulmuştur. Solunumla ilgili sorunların nefes darlığı veya öksürük olduğu kaydedilmiştir. Bu şikayetlerin çoğu zaman hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir. Tüberküloz basilinin akciğer hücrelerinde meydana getirdiği harabiyet, iltihap ve buna bağlı oluşan balgam, akciğer fonksiyonu ve kapasitesini azaltabilmektedir (44). Tedaviye olumlu yanıt veren hastaların solunum fonksiyonu genellikle eski haline dönmektedir. Sigara içen hastaların solunum fonksiyonlarının düzelmesi daha zor olmaktadır. Çalışmamızın bulgularına göre solunum gereksinimi olan hastaların %77'sinin (10/13) sigara içme öyküsüne sahip olduğu veya sigara içmeye devam ettikleri görülmüştür.

Eğer akciğer hücre destrüksiyonu çok yaygın olup fibrotik doku oluşumu varsa eski kapasiteye dönmek güçtür. KOAH geliştirse ayrıca özel bakım ve tedaviye başlanmalıdır. Nefes darlığı genellikle brunkodilatörler ile kontrol altında tutulabilir. Öksürük şikayeti olan hastaların bazıları günde 3 veya 4 kez olmak üzere antitüsif opiyat kodein 15-30 mg haplarıyla tedavi edilebilirler (108). Diğer taraftan antitüsif etkisi güçlü olan kodeinin diğer opiatlara göre analjezik, konstipasyon, solunum baskılayıcı, sedasyon, emetik ve bağımlılık yapan etkileri daha zayıftır (71). Bir sağlık personeli olan eczacı gözetiminde verilirse, kodein hem etkili hem de güvenilir antitüsif ve ağrı kesicidir (98).

Tablo 6.5'e bakıldığında kontrol grubu hastalarının %20'sinde reçetelemenin, bir bakım gereksinimi olarak değerlendirildiği görülmektedir. Bunların çoğu eksik ilaç yazılmasından kaynaklanmaktaydı. Özellikle INH 300mg kullanan hastalara müdahalemiz sonucunda ikinci ay kontrolünde INH testinin pozitif olması hastaların tedaviye daha uyumlu olduğunu göstermektedir.

İlaça Bağlı Farmasötik Bakım Sorunları

Tüberküloz hastalarında gözlenen ilaç yan etki sıklığı ve şiddeti, cinsiyete (kadınlarda 2,5 kat daha fazla); yaşa (>60 yaşta 2,9 kat); doğum yerine (Asyalılarda 2,5 kat daha fazla); ve HIV (+)'lik durumuna (risk oranı 3,8) bağlı olarak değişmektedir (144).

Çalışmamızda ilaca bağlı en sık görülen sorunların cilt ile ilgili olduğu görülmüştür. Hastalarımızın %42'sinde deri şikayetleri saptanmıştır. (şikayet sayısı = 62) En fazla kaydedilen sorunların, sırasıyla kaşıntı, sivilceler ve soyulma olduğu

görülmüştür. Bütün antitüberküloz ilaçlarının deri yan etki potansiyeli olduğu bilinse de (72) rifampisinde bu özellik daha yaygındır. RIF'ın ciltte kızarıklık meydana getirme potansiyeli %1-5 olarak bildirilmiştir (84). Bu deri kızarıklıklarının çoğu kendiliğinden geçmektedir (13); ancak antihistaminiklerin ve kortizon/nemlendirici pomadların da iyileştirici özellikleri vardır.

Ayrıca rifampisin kaynaklı prurit ve ürtiker, nikotinic asit eksikliğine bağlı deri soyulması ile karakterize olan pellegra da meydana gelebilir (23, 84). Bunun yanı sıra pirazinamid kaynaklı karaciğer toksisitesi ve deri kızarıklığının diğer ilk tercih ilaçların (INH, RIF, ETA)'kinden daha fazla olduğu bildirilmiştir (144).

İkinci sırada, hastalarımızın %29'unda görülen mide barsak sorunları yer almaktaydı (şikayet sayısı. 40). Mide bulantısı (%14), mide yanması (%8), kusma (%4), şişme (%3), ishal (%3) ve iştahsızlık (%3). Bu sorunların çoğu ilaçların direkt yan etkileri olarak değerlendirilebilir (72); ancak şiddetli bulantı ve/veya kusma olguları karaciğer toksisitesi şüphesi uyandırabilirler. Bu hastalar dikkatli izlenmeli ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Böylece ilaç kaynaklı karaciğer toksisitesi ekarte edilebilir. [Koyu renkli idrar veya sarı cilt KC toksisitesinin belirtileridir]. Mide bulantısı için verilebilecek antasidler INH ile birlikte alınmamalıdır. Çünkü besinlerde olduğu gibi alüminyum içeren antasitler de INH'in emilimini azaltabilirler (168). Bazı uzmanlara göre mide rahatsızlığını önlemek için, gerekirse bütün ilk tercih antitüberküloz ilaçlar (HRZE) tok karnında alınabilir, çünkü çok ciddi etkileşimler söz konusu değildir (13).

Üçüncü sırada, hastalarımızın %25'inde gelişen metabolik sorunlar bulunmaktaydı. Bu hastaların biyokimyasal dengesizliği yüksek ürik asit, açlık kan şekeri veya karaciğer enzim seviyeleri ölçülerek yüksek görülmüş veya hastaların klinik semptomları metabolik sorunları olabileceğini düşündürmüştür.

Bazı hastalarda gözlenen yüksek ürik asit seviyeleri ile eklem ağrıları (artralji)'nin PZA'ya bağlı yan etkiler olabileceği düşünülmüştür (71). Bazı hastalarda, PZA kesildikten sonra eklem ağrılarının azaldığı veya ortadan kalktığı saptanmıştır. 9 hastada karaciğer enzimlerinin normal seviyelerinden yüksek olduğu bulunmuş ve bunlardan biri çalışmaya alınmamıştır. Başka bir hastamız tedavisini INH almadan tamamlamıştır. Bütün spesifik antitüberküloz ilaçlarının (HRZE) karaciğer toksisite potansiyelleri olduğu bilinmektedir (72). Toksikiteden şüphelenildiğinde bütün ilaçların

kesilip yeniden tek tek başlanmaları gerekmektedir. INH'nın meydana getirdiği hepatotoksisite, metabolitleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu riskin, yaşlı hastalarda daha fazla olduğu, INH ve RIF kombinasyonunun hepatotoksisite potansiyelinin, iki ilacın tek tek verilmesiyle oluşandan daha fazla olduğu saptanmıştır (168).

25 hastamızda duyuşsal sorunlar gözlenmiştir. 19 hastada uyuşukluk, karıncalanma veya sızlama gibi yan etkiler görülmüştür. Bu semptomların INH kaynaklı periferik (72) nöropatiye bağılı olduğu düşünölmüştür. Diyabet hastalarının özellikle bu yan etkiye daha yatkın oldukları görülmüştür. Çalışmamızda nöropatiyi önlemek için 12 hastaya piridoksin (Vitamin B₆) kullanmaları tarafımızdan tavsiye edilmiştir. Bu 12 hastadan 7'si semptomlarının geçtiğini söylemişlerdir (bknz Tablo 6.7'ye).

10 hastada bulanık görme sorununa rastlanmıştır. Bilindiğı gibi etambutol'un optik siniri üzerinde olumsuz bir etkisi vardır (Optik nörit veya retrobulvar nörit) (4.1.7.5'e bknz) Dolayısıyla bu hastalar dikkatli izlenmeli ve görme testleri uygulanmalıdır. Tedavi başlamadan önce Snellen skalasıyla görme keskinliğı değerlendirilmeli (13) ve ayda bir kere bu görme testi yapılmalıdır (72, 168).

Santral sinir sistemi ile ilgili sorunlar (%15) halsizlik, yorgunluk, uyku hali, baş dönmesi gibi yakınmalardan oluşmaktaydı. Bu şikayetlerin kısmen ilaç yan etkisine (72) kısmen de hastanın hastalık veya psikolojik durumuna bağılı olduğu düşünölmüştür. PZA'ya bağılı halsizlik insidansının %1-10 olduğu bildirilmiştir (84). INH'nin santral etkilerinin (vertigo, baş ağrısı, uykuluk, baş dönmesi, konvulsiyonlar) piridoksin ile kısmen azaltılabileceğı bilinmektedir (23).

Hastaların %7'sinde duyarlılık reaksiyonları görülmüştür. Semptomlar üşüme, titreme, terleme, ateş ve boğaz ağrısı şeklinde görülmüştür. Rifampisinin bu tür aşırı duyarlılığa yol açabileceğı bilindiğı için bazı hekimler tarafından düşük miktar test doz uygulanıp hastalar yakından takip edilmişlerdir (72). Rifampisinin yan etkileri arasında grip benzeri semptomların (titreme, ateş, sersemlik, kemik ağrısı) olduğu bildirilmiştir. INH ve ETA da artralji, nefes darlığı ve konjesyon gibi semptomları içeren aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilirler (23).

Hastalarımızın %5'i ilaç etkileşimleri potansiyeli nedeniyle izlenmişlerdir. Olguların çoğunda rifampisin ile oral antidiyabetik sülfonilüreler arasındaki etkileşim potansiyeli nedeniyle kan şekeri düzeyleri takip edilmiştir.

Rifampisin karaciğer enzimlerinden özellikle CYP 450'yi [alt grubu CYP3A] indükler, dolayısıyla sülfonilürelerin metabolizmasını hızlandırır ve antidiabetik etkilerini azaltır. Sonuç olarak hiperglisemi gelişebilir. INH'ın da başka bir mekanizmayla hiperglisemiye yol açabileceği kaydedilmiştir (72).

Eczacının Klinik Rolü

Tablo 7'de görüldüğü gibi tüberkülozlu hastaların ilaçla ilgili sorunlarının çözülmesinde eczacının önemli bir rolü olduğu görülmüştür (53) (bölüm 4.3'e bkz). Tüberküloz hastalarına farmasötik bakım hizmeti sunacak olan klinik eczacının bilinen ihtiyaçların ve komplikasyonların farkında olması ve uygun tedbirler almayı amaçlaması gerekmektedir. Klinik eczacı, her hasta için bireysel farmasötik bakım planı tasarlayıp uygulanmakla yükümlüdür. Değerlendirme yapmak amacıyla tedavinin başarısını, ilgili sorunları ve olası çözümleri kaydetmelidir. Klinik eczacı, izlenmesi gereken ilaçların takip uygulamalarına ve DGT/DGT-artı programlarının kurulması ve yürütülmesine katkıda bulunabilir.

7.2. ÇİD-TB'da Levofloksasin İncelenme Bölümü

Epidemiyolojik bulgular (Tablo 6.8)

Yaptığımız çalışmaya göre dirençli hastaların ortalama yaşı 42,95 bulunmuştur. Yine çalışmamızın birinci bölümüne göre yeni olguların ortalama yaşı 36,58 idi. (7.1'e bakınız). Tüberküloz yaşı göz önünde bulundurulduğunda (ortalaması 5,62±1,09) bu rakamların birbiriyle uyumlu olduğu kabul edilebilir.

Tüberküloz yaşı diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (2,5-6,7 yıl) (97). Hastaların ortalama eğitim statüsü birbirine benzer bulunmuştur (Ortalama 7,0 yıl okumuşlardır). Hastaların medeni durumları da dirençli (ÇİD-TB) ve yeni (ilk defa birinci seçenek TB ilaç tedavisini başlayan) olgular arasında farklı bulunmamıştır. ÇİD-TB hastaların %72,5'i evli iken yeni olgularda bu oran %71 olarak saptanmıştır.

Tedavinin etkinliği (Tablo 6.9 ve 6.10)

Tablo 6.2 ve 6.3'te ÇİD-TB tedavisinin etkinliğiyle ilgili bulgular yer almaktadır. Özellikle 5'li kombinasyonun, hem balgam direkt yayma sonuçlarını hem de balgam kültür sonuçlarını 2 ay içinde negatifleştirdiği görülmektedir. Şimdiye kadar

yapılan çalışmaların çoğu retrospektif (geriye dönük) araştırmalardır. Bizim çalışmamız ise prospektif yani ileriye yönelik olarak planlanmıştır. Böylece hangi ilaçların tedavide kullanılacağı önceden saptanmış ve standart bir tedavi uygulanabilmiştir. Ayrıca izlenen tüm hastaların farmasötik ihtiyaçları ve ilaç yan etkileri daha güvenli bir şekilde kaydedilmiştir, çünkü standart bir takip formu kullanılmıştır.

Yew ve ark., yaptıkları retrospektif çalışmalarda (162,163) ofloksasin ve levofloksasin içeren rejimleri karşılaştırılmışlardır. Hastaların %81'inde pozitif olan balgam kültür sonuçları negatifleştikten sonra en az 6 ay süreyle negatif kalmış ve hastaların iyileşmiş olabilecekleri kabul edilmiştir (n=63). Yayma negatifleşmesi (pozitiften negatife çevirme) hızı tedavi aldıktan 1,7 ay sonra; kültür çevirmesi /temizlenmesi ise tedavi aldıktan 2,1 ay sonra gerçekleşmiştir.

Bizim bulgularımız da bu çalışmayla paralellik göstermiştir. Balgam kültür sonuçlarının negatifleştikten sonra en az 6 ay süreyle negatif kaldığı hasta oranı %77,5 (n=40 bütün hastaları içermektedir); direk yayma çevirme hız ortalaması $1,82 \pm 0,27$ ve kültür çevirme hız ortalaması $2,29 \pm 0,29$ olarak bulunmuştur (n=34 ölen ve başarısız olan hastaları içermemektedir). Tablo 6.10'da bütün hastalarımızın durumunu verilmektedir.

Yukarıda bahsedilen retrospektif çalışmaya göre 2. ve 3. aydaki kültür sonuçları nihai iyileşme olasılığı üzerine bize önemli ipuçları vermektedir. Aynı araştırmanın devamı niteliğinde olan çalışma da (163) ilk çalışmanın bulgularını desteklemiştir. Levofloksasinin üstünlüğü daha da vurgulanmış, levofloksasin içeren rejimler ofloksasinkinden daha başarılı bulunmuştur. Bu üstünlüğün, hem daha yüksek pik kan serum konsantrasyonu ve 2 ila 4 kat daha düşük minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) gibi farmakodinamik özelliklerine; hem de daha iyi akciğer doku penetrasyon özelliğine bağlı olduğu öne sürülmüştür (121, 163). Mitchison da erken dönemde kültür negatifleşmesinin iyileşme ihtimalini artırdığını öne sürmüştür (163). Bu sonuçlara göre çalışmamız kapsamında bulunan hastaların büyük bir çoğunluğunun iyileşmeleri beklenmelidir. Ancak iyileşmenin tanımlanması konusunda tartışmalar sürmektedir. Araştırmacıların çoğu, en azından 12 aylık negatif kültür sonuçlarına ulaşan ve tedaviyi tamamlayan hastaların iyileşmiş olduklarını kabul ederler (97). Bu araştırmacılara göre iyileşme oranı %38'den %100'e kadar değişmektedir. Yew ve ark.'nın bulguları ve bizim sonuçlarımız, aynı hastanede yapılmış olan ve iyileşme oranı %75 bulunan

retrospektif bir başka çalışmaya da benzemektedir (139). Zaten bunun gibi yüksek iyileşme oranı görülen çalışmalarda kinolon içeren tedavi kombinasyonları uygulanmıştır. Bütün başarılı (kür veya yayma negatifliğini sağlayıcı) ÇİD tedavilerinin iki temel taşından biri kinolon diğeri ise aminoglikozid grubu antibiyotiklerdir (37, 97).

Başarısızlığın nedenleri

Ölen hasta sayısı 4 idi. Bunlardan üçü altı aydan daha az tedavi görmüştü (1.hasta bir ay; 2. hasta 2 hafta; 3. hasta 3 ay). 3.hastanın sürekli kusma, bulantı, gastrit yüzünden ciddi bir emilim sorunu vardı. Antiemetik olan metoklopramid, proton pompası inhibitörü olan omeprazol, lansoprazol ve pantoprazol, H₂ inhibitörü famotidin ve antispazmodik olan buscopan (hyoscin) denenmiş ama sonuç alınamamıştır. Hastanın kendi ifadesine göre almış olduğu ilaçları çıkardığı ve 3. ayda hala yayma (+) sonucu alındığı için tedavinin kesilmesine kararı verilmiştir. Hem 1.hasta (KOAH'lı) hem de 2. hasta yatırıldıklarında ciddi pulmoner respiratör yetersizliği şikayetleri vardı. Bu bilgiler de göz önünde bulundurulduğunda ÇİD tedavisinin başarısız olarak nitelenmesi doğru olmayabilir.

4. hasta ise bir sene tedavi aldıktan sonra enfarktüs geçirerek vefat etmiştir. Başta tedaviye olumlu cevap alınmasına karşın da iki hafta tedavi aldıktan sonra sikloserin kaynaklı konvülsiyon nedeniyle tedavi rejim eksik kalmış ve sikloserin kesilmiştir. Tedavinin 6. ayında pozitif yayma ve kültür sonucu da ümit verici bulunmamıştır. Tedavinin 9. ayında taburcu olduğunda balgam örnekleri negatif çıkmıştır. 73 yaşında olan bu hasta diyabetli ve diyetine özen göstermemekteymiş, hipertansiyonlu ve 55 yıldır sigara kullanmaktaymış. O bakımdan bu olguda, tüberkülozun akciğere yaptığı harabiyet dışında, koroner hastalığa yol açan ve dolayısıyla mortaliteyi yükselten başka faktörler de mevcuttu.

Tedavisi başarısız sayılan bir hastamız aslında tedavi terk kategorisi ile de değerlendirilebilir. Hastanede yattığı ve DGT uygulandığı sürece balgam kültür sonucu negatif olarak devam etmiştir. Ancak taburcu olduktan sonra ve gözetim altından çıkınca balgam yayma ve kültür sonuçları kötüye gitmeye başlamıştır. 65 yaşında olan ve işitme sorunu olan hastanın uyuncundan şüphelenilmiştir.

Tedaviyi bıraktığı kabul edilen bir hasta sikloserin kaynaklı agresif davranışlar sergilemiştir. Tedavisinin 2. ayında ve 4. ayında sikloserin kesilmiştir. Kısa vadeli izin

aldıktan sonra bir daha merkeze gelmemiştir. Hem yayma hem kültür pozitif olarak topluma geri dönmüştür. Bir başka hastamız erken taburcu olduktan sonra sadece bir kere kontrole gelmiştir.

Ofloksasin ve Levofloksasinin Karşılaştırılması

Yew ve ark.'nın çalışmasında görülen levofloksasin üstünlüğü bizim çalışmamızda anlamlı bir biçimde görülmemiştir. Tedaviye yanıt veren hastalar arasında yayma ve kültür (pozitiflikten negatifliğe) çevirme hızları bakımında levofloksasinin daha üstün olduğu görünmüştür; ayrıca iyileşmiş hastaların levofloksasin grubunda yer aldığı belirlenmiştir. Öte yandan 6 ay süreyle negatif kültür sağlanma oranı ofloksasin grubunda daha yüksek bulunmuştur. Ancak iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmemiştir (Tablo 6.9).

Yew ve ark. çalışmalarında BACTEC yöntemiyle minör ilaçlar ve özellikle ofloksasin için direnç gelişimini incelemişlerdir. Ofloksasin'e karşı direnç gelişmesi durumunda levofloksasin veya moksifloksasin gibi daha yeni kinolonların verilebileceği, çünkü aralarında çapraz direnç görülmediğini ifade etmişlerdir (163)

CİD-TB Hastaların Farmasötik Bakım İhtiyaçları (Tablo 6.11)

a. Ağrı

En fazla görülen farmasötik bakım ihtiyacı ağrının dindirilmesi yönünde olmuştur. Hastaların %62,5 (n=40)'i ağrıdan yakınmışlardır. Bu da, saptanan farmasötik ihtiyaçların %38'sini oluşturmaktadır. (37/97). En fazla duyulan ağrı tipleri eklem (toplam 9/37=%24); göğüs (5), sırt (2), ayak/bacak (5), kas (4), kol (2), baş(2), göz (3), böbrek (2), lenf nod, kasık, kemik ve fantom ağrıları olarak kaydedilmiştir. Eklem ağrıları ile birlikte 6 hastanın ürik asit seviyesi yüksek bulunmuştur; literatürde florokinolon kaynaklı hiperürisemi nadiren (<%0,1) rapor edilmiştir (71). 4-kinolonların miyaljiye yol açtıkları bilinse de, uzun zaman yatan hastaların doğal olarak hareketsizlik nedeniyle eklem veya kas ağrıları yaşadıkları düşünülebilir. Göğüs ve sırt ağrılarının hastalıktan kaynaklandığı düşünülebilir. Baş ağrılarının kinolonlardan kaynaklandığı bilinmektedir. Etionamidin artralji meydana getirebildiği bilinmektedir (168). Çoğu zaman bu ağrılar 1. ve 2. basamaklı analjezikler ile kontrol altına alınabilir. Ağrı odağı araştırılmalı ve düzenli olarak tedavi edilmelidir.

b. Solunum Kontrolü

Hastalarımızda en fazla gereksinim duyulan ikinci farmasötik bakım ihtiyacı solunum kontrolü olmuştur. Hastaların yarısında solunumla ilgili yakınmalar saptanmıştır. En fazla ifade edilen şikâyetler nefes darlığı (12/26) ve öksürük (10/26) olmuştur. Hastalarımızın %90'ından fazlasının kaviteli olmalarından dolayı bu yakınmalar doğal karşılanmıştır (97).

Bazı hastalar ciddi nefes darlığı yaşadıklarından oksijen tedavisine gereksinim duyabilirler. Hastalarımızın %85'inde sigara içme öyküsü bulunduğundan tedaviye cevap vermiş olsalar bile nefes darlığı, balgam ve öksürük gibi KOAH'a benzer semptomlar devam etmiştir. Sigaranın bırakılması konusunda eczacının, hastaları teşvik etmesi gerekir. Öksürük yakınmaları olan hastalara antitusif ajanlar denenebilir. Ancak KOAH hastalarında opiatların kullanımı tartışmalıdır. Diğer yandan nefes darlığı için bronkodilatör ve antikolinergik ajanlar tercih edilir (49).

c- Kan şekeri kontrolü

Genel Bilgiler bölümünde (4.1.4'e bknz) de anlatıldığı gibi diyabetli hastalar tüberküloza daha yatkın olurlar [risk oranı 2-4; (131)]. Çalışmamızda da diyabetli hastaların bağışıklık sistemlerinin baskılandığı görülmüştür. Diyabetli hastalarımızın ortalama CD4/CD8 oranı= 1,17 bulunmuştur (n=6) [(normal referans değeri ≈2; (70)] (bknz 7.2 immünoloji yorumuna). Bir hastamız kan şekerinin ÇİD tedavisi başladığından itibaren çok daha değişken olduğunu ifade etmiştir. Ethionamidin (protionamid) kan şekeri seviyelerini etkilediği bildirilmiştir (71). Kinolonlar da nadiren açlık kan şekeri (AKŞ) seviyesini düşürebilir ya da artırabilirler. İki vakada hipoglisemik krizin meydana gelmesinin AKŞ değişkenliğinin göstergesi olabileceği düşünülmüştür (71).

d- Beslenme

Beslenme ihtiyacı hastaların %22,5'inde görülmüştür. Özellikle hemoglobin seviyesi düşük (<11 g/dL, n(hasta sayısı)=9; <10 g/dL, n=6; <9 g/dL, n=2) olanların demir tedavisine gereksinimleri olmuştur. Yeni olgularla karşılaştırılınca bu hasta grubuna daha az sayıda vitamin reçetelendiği tespit edilmiştir. Kinolonlar ve diğer

antitüberküloz ajanlar nadiren anemiye yol açabildikleri için bu hastalardaki demir eksikliğinin nedeni olarak düşünülmektedir (71).

e. Uyunç

Hastaların %12,5'inin, kendi ifadelerine veya davranışlarına dayanarak uyunç sorunları yaşadıkları anlaşılmıştır. Uyunçsuzluğun tedavide başarısızlığa yol açtığı bilinmektedir (163) (4.1.7.8'e ve 7.1'e bakınız).

Yukarıda bahsedildiği gibi bir hastanın uyunç sorunu nedeniyle tedavisi başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu hastanın uyuncunu artırmak için gereken çaba gösterilmiştir. Zaten ÇİD hastalarının önemli bir kısmında gözlenen direnç gelişiminin temel nedeninin uyunçsuzluk olduğu bilinmektedir. Özellikle sekonder direnç görülen hastalar taburcu edildikten sonra rutin olarak uygun DGTS-plus programlarına yerleştirilmelidirler. Sözlü ve yazılı hasta eğitimi, ödülleri ve pekiştiriciler de kullanılmalıdır (13, 91).

f. Reçeteleme

Hastaların %17,5'inde reçetelemeye gereksinim tespit edilmiştir. Hastane eczanesinde levofloksasin mevcut olmadığı için geçici olarak (3-4 hafta için) alternatif tedaviye başvurulmuştur.

Tedaviye bağlı farmasötik bakım sorunları (Tablo 6.12'ye bakınız)

Tezin ilk bölümünde de değinildiği gibi yeni TB olguları ile kıyaslandığında ÇİD-TB hastalarında daha fazla farmasötik bakım ihtiyacı ve daha fazla yan etki yakınmaları rapor edilmiştir. Saptanan ihtiyaçlar aynı olduğu halde ÇİD-TB hastalarında oran daha yüksek bulunmuştur. Komplikasyonlara bakıldığında hem oran hem de yan etki tipleri bakımından farklılık görülmüştür, çünkü kullanılan ilaçlar da farklıdır. Genel olarak yan etkilerin daha ciddi olmasından dolayı ilacın kesilmesi ile ilgili durumlarla daha sık karşılaşmıştır.

a. Duyu fonksiyonları ile ilgili farmasötik bakım sorunları

Yan etkiler içinde en fazla görülen, duyu sorunları olmuştur. Hastaların %75'i duyma sıkıntısı yaşamıştır (30/40). Başka bir ifade olarak bu hasta grubunda (n=40)

toplam 170 tane ilaç tedavisine bağlı yakınma veya sorun saptanmıştır. Bunlardan 43'ünün (%25) duyu fonksiyonlarının azalmasıyla ilgili olduğu kaydedilmiştir. Objektif bir yöntem olan odimetriye sonuçlarına göre hastalarımızın %45'inde (18/40) işitme kaybı saptanmıştır. Öte yandan 12 hastamız kulak ınlamasından yakınmıştır.

6 hastamız göz/görme ile ilgili sorunlardan yakınmışlardır. Görme bozukluğunun daha önceki etambutol kullanımından kaynaklandığı dşinlmştr (genel bilgiye bknz). Bunun yanı sıra diyabetli olan 4 hastamızın periferik nevrite bağlı ayakta karıncalanma yakınması olmuştur. Etionamid/protionamidin moleküler yapısı izoniazide benzediği için diyabeti olan hastalarda bu Őikayetin sıklığını artırabildiği bilinmektedir. Etionamid'in parastezi meydana getirdiğine dair çalışmalar vardır (86). Ayrıca sikloserinin periferik nöropatiye yol açabileceği de bilinmektedir (168).

işitme kaybı sorunu, kuşkusuz aminoglikozidlerin bir yan etkisi olarak algılanmalı ve kabul edilmelidir. Yew ve arkadaşlarının çalışmasında (2003) hastaların %12'si vertigo, tinnitus ve işitme kaybı gibi otovestiblar rahatsızlıkları ifade etmişlerdir (163). Tahaoğlu ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmanın sonuçlarına göre amikasin alan hastaların %33'ünde (40/120) işitme kaybı görülmüştür (139). Bizim alışmamızda ise bu oranın daha yüksek olduğu görülmüştür (%45); ancak bunda bazı hastaların önceden SM kullanmalarının da rolü olduğu dşinlmştr. Ayrıca kulak çınlaması olduğu halde (sübjektif) odiyometrik (objektif) değerleri normal bulunan 7 hasta rapor edilmiştir.

Uzun vadeli gentamisin kullanımıyla ilgili bir çalışmada ototoksisite oranının %44 olduğu görülmüştür (86). Çalışmamızda da benzer bir sonuç alınmıştır. Ototoksisitenin, vakaların sadece %50'sinde geri dönüşümlü olduğu bilinmektedir. Kalıcı sağırlık, semptomları geç başlayan ve tedavi kesildikten sonra bile işitme kaybı daha da kötüleşen hastalarda görülmektedir (86).

Bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda aminoglikozidlerin kan düzeylerinin izlemesinin yararları daha iyi anlaşılmaktadır (91, 165).

b. Mide barsak ile ilgili farmasötik bakım sorunları

En sık kaydedilen ancak hastaları etkileme derecesi açısından 2. sırada yer alan yan etkiler mide barsak rahatsızlıkları olmuştur. Hastaların %60'ı olumsuz olarak

etkilenmiş ve toplam 55 adet gastrointestinal şikayet kaydedilmiştir (55/170= %32). Özellikle mide bulantısı (14/55= %25), hazımsızlık (7/55= %13), kusma (6/55= %11), mide yanması (6/55= %11), iştahsızlık (5/55= %9), şişkinlik (3/55), mide ağrısı (3/55), ishal (3/55), metalik tat (2/55), gastrit (2/55), kabızlık, boğaz kuruluğu ve hemoroid rapor edilmiştir. Hastaların aldığı 5 ilaçtan 3'ünün bariz olarak gastrointestinal yan etki potansiyeli olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlar PAS, protionamid/etionamid ve kinolonlardır. Metalik tat protionamid/etionamide özgü bir yan etkidir. Ayrıca protionamidin dozu yavaşça artırılırsa iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi yan etkiler daha iyi tolere edilebilirler. Bizim hastalarımızda tedaviye genellikle tam dozla başlanmıştır (91, 168).

PAS'ın oldukça sık görülen mide barsak yan etkileri (%10-30 sıklığı) özellikle bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal ve epigastrik ağrı olup, bu yan etkiler nedeniyle ilaç iyi tolere edilmemektedir. Hastalarımızın 3'ünde PAS tedavisi durdurulmuştur. Bu hastaların birinde ciddi ishal gelişmiş, PAS kesildikten sonra tamamen düzelmiştir. Bir hastanın ciddi malabsorpsiyon ve mide rahatsızlığı yüzünden bütün ilaçları kesilmiştir, hasta birkaç hafta sonra kaybedilmiştir. PAS, bölünmüş dozlar halinde ve yemekle beraber alınırsa mide barsak yan etkilerinin şiddeti azalacaktır (168). Mide barsak yan etkisini önlemek için kullanılan antasitler de diğer ilaçlarla (özellikle kinolonlarla) etkileşebilirler. Yew ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada hastaların %19'unda bulantı, kusma ve epigastrik rahatsızlık gibi mide barsak yan etkileri görülmüştür (163). Tek başına kullanıldığında genellikle iyi tolere edilebilen levofloksasini alan hastaların %5.1'i bulantı ve ishal gibi mide-barsak sorunlarından yakınmışlardır. Ancak Papastavros ve arkadaşlarının çalışmasına göre levofloksasin + pirazinamid kombinasyonu mide-barsak ve diğer yan etkilerin olasılığını oldukça artırmaktadır (107).

c. Santral sinir sistemi ile ilgili farmasötik bakım sorunları

Hastaların %42,5'inde gözlenen santral sinir sistemi (SSS) ile ilgili yan etkilerin başlıcaları şunlardır: sinirlilik (4/22), depresyon (2/22), baş dönmesi (2/22), sıkıntı (4/22), yersiz ağlama, iritabilite, moral bozukluğu, panik atak, daralma, nörosis ve şuur kaybı. Üç hastamızın (%7,5) sikloserin tedavisi hekim tarafından kesilmiştir. Ciddi psikotik ve SSS yan etkilerinin sikloserin kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Minton ve

arkadaşları, kaygılanma, baş dönmesi, baş ağrısı, vertigo, konvülsiyonlar, psikoz, depresyon, ve paranoya gibi yan etkilerinin sikloserin kaynaklı olduğunu bildirmişlerdir (91). Ancak sikloserinin plazma konsantrasyonunun <30mg/L olması halinde nörolojik yan etkilerinin en aza indirilebileceğini ve bu nedenle kan seviyesinin izlenmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (91). Ayrıca epilepsi (sara hastalığı) öyküsü olan hastalarda sikloserin kontrendikedir (168). Sikloserin kaynaklı santral yan etkilerin uyuncu olumsuz bir şekilde etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Örneğin, bir hastamız, ilaçları verildiğinde paranoya belirtilerini göstererek, 'Beni zehirliyorsunuz' diye sağlık personelini suçlamıştır. Sikloserinin santral yan etkileri günde 150 mg piridoksin (Vitamin B6) ile önlenir (168). ayrıca etionamid/protionamid alan hastalarında da günlük piridoksin alımının artırılması önerilmiştir (84).

Yew ve ark.'nın çalışmasına göre hastaların %22'si santral sinir sistemi yan etkilerinden yakınmışlardır (163). Bu hastaların yarısında (%11) gözlenen depresyon ve psikoz gibi ağır yan etkilerin sikloserine bağlı olduğu, diğer yarısında görülen uykusuzluk, baş dönmesi, uyuşma ve kas seğirmesi gibi nispeten az şiddetli yan etkilerin ise kinolonlara bağlı olduğu kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi hastaların %7'si ilaç tahammülsüzlüğü nedeniyle sikloserin tedavisini bırakmışlardır. Bazı olgularda ya kinolon dozları azaltılmış ya da ofloksasinin yerine daha iyi tolere edilen levofloksasin verilmiştir. Görüldüğü gibi kinolonların santral yan etki potansiyelleri olduğu bilinmektedir. Santral etkilerinin GABA-A reseptör inhibisyonundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (86).

D. Diğer tedaviye bağlı farmasötik bakım sorunlar

Bu üç ana komplikasyon (duyma, gastrointestinal ve santral dışında) daha az görülen diğer sorunlar alerjik reaksiyonlar, kardiyovasküler yan etkiler, etkileşimler ve deri yan etkileri olarak belirlenmiştir.

a. Alerjik reaksiyonlar hem titreme, ateş ve terleme gibi somatik belirtiler hem de enjeksiyona tepki olarak lokal ve genel belirtileri içermektedir. Aminoglikozid enjeksiyonunun meydana getirdiği lokal ağrı ve şişkinlik sıcak kompres ve ultrason ile giderilebilir (37, 131). İlaç sayısı arttıkça alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarının şiddeti ve sıklığı da artar: PAS'a karşı gelişen sistematik reaksiyonların hastaların %5-19'u kadarında görüldüğü belirtilmiştir (168).

b. Metabolik değişiklikler hastalarımızın %25'inde tespit edilmiştir. Daha önce bahsedildiği gibi bunların çoğu (7/9) ürisemi olarak (serum ürik asit >70 mg/dL (86) kaydedilmiştir. Bunun kinolon kaynaklı olabileceği ihtimalinden daha önce söz edilmiştir (bakım ihtiyaçlar, ağrı kontrolüne bakınız); ancak bizim merkezimizde serum ürik asit düzeyi her hastada rutin olarak izlenmemektedir. Bir hastaya, ürik asit seviyesi normale düşene kadar günde 300mg allopurinol verilmiştir. Yew ve ark.'nın çalışmasında 8 (n=99) hasta artralji ve guttan yakınmıştır. Diğer yandan bir hastanın üre seviyesi yüksek olarak ölçülmüştür (163). Glomerüler filtrasyon hızı azalınca ürik asit seviyeleri de yükselmeye başlar (10). Böylece ürisemi ve üremi aminoglizozid kaynaklı bir nefrotoksisiteyi düşündürebilir. Literatürde aminoglikozidlerin nefrotoksik yan etkileri bildirilmiştir (40). Bu tür bir yan etkinin saptanabilmesi için rutin böbrek fonksiyon testlerinin yapılması önerilebilir.

Bir hastanın karaciğer enzim seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür. Yew ve ark.'nın çalışmasında (163) 6 hastada karaciğer bozukluğu tespit edilmiştir. Protionamidin yan etkilerinden biri olarak bilinen enzim (AST/ALT) yükselmesi bir karaciğer toksisitesini düşündürebilir. Başka kaynaklara göre protionamidin hepatite yol açma potansiyeli vardır (91). Etionamidin %5 hepatit insidansı bulunmaktadır (84). Florokinolonların da karaciğer fonksiyonlarını bozma ve sarılık yapma potansiyelleri vardır. Dolayısıyla karaciğer fonksiyon testlerinin rutin olarak izlenmesi önerilebilir (91,168).

c. Kardiyovasküler (kalp damar) komplikasyonlar hastalarımızın %22,5'ini etkilemiştir. Üç hastada kan basıncı artışı gözlenmiş, üç hastanın kan basıncı düşmüş (hipotansiyon) ve üç hastada da çarpıntı/ritim bozukluğu kaydedilmiştir. Hipertansiyonlu veya hipertansiyona yatkın olan hastalarda PAS'ın içerdiği sodyumun kan basıncını artırabileceği ve ayrıca konjestif kalp yetmezliğini kötüleştirebileceği bilinmektedir. Bir hastamız kalp yetmezliği nedeniyle günde 250 µg digoksin alıyordu. Ayrıca kan basıncı düşüşlerinin ilaçlara karşı gelişen alerjik bir reaksiyonun göstergesi olabileceği de bilinmektedir. Protionamidin de postural hipotansiyon ve baş dönmesi gibi yan etkileri vardır (84, 86). Sikloserinin kardiyak aritmilere yol açabileceği bildirilmiştir (84).

d. İlaç etkileşimleri veya olası etkileşimler hastaların %20'sinde saptanmıştır. En fazla olası etkileşim, ilaç kaynaklı mide rahatsızlığından dolayı alınan antasitler ile

kinolonlar arasında meydana gelebilen yetersiz kinolon emilimidir (37). Bazı hastaların kullandıkları Biosorb® adlı mineral/vitamin karışımının da kinolonlarla etkileşim ihtimali vardır. Metal katyonları (Fe^{+2} , Al^{+3} , Fe^{+2} , Zn^{+2}) gastrointestinal sistemdeki kinolonları bağladıkları için (%98'e kadar) bunlardan kaçınılmalı veya kinolondan 4 saat önce verilmelidir (84).

Protionamid + PAS kombinasyonunun sinerjik hipotiroid etkisi olduğu rapor edilmiştir. Tiroksin tedavisi alan bir hastamızda bu etkileşim önemli boyutlar kazanmıştır (37). Ayrıca bu hastada kalp ritim bozukluğu ve hipotansiyon gibi komplikasyonlar da kaydedilmiştir. Böyle hastalarda T3, T4 ve TSH seviyeleri izlenmelidir.

Yukarıda bahsedildiği gibi bir hastamızın aldığı digoksinin, PAS ile etkileşmesi nedeniyle digoksin kan düzeyinde düşme olasılığı bulunmaktadır (37, 84) (Kardiyovasküler sorunlara bakınız).

Levofloksasinin kan şekeri düzeyini etkileyebileceği (84). alkol ve etionamidin sikloserinin toksisitesini artırabileceği rapor edilmiştir (84).

e. Deri ile ilgili ilaç yan etkileri hastalarımızın %15'inde görülmüştür. Başta kaşıntı olmak üzere, pullanma, kızarıklık, soyulma ve alerji gibi deri reaksiyonları görülmüştür. Yew ve ark.'nın çalışmasında üç hastada deri kızarıklığı şikayetleri rapor edilmiştir (163). Daha önceden söz edildiği gibi (genel bilgi 4.1.7.1'e bakınız) kinolonların deri kızarıklığı ve ürtiker gibi yan etkileri vardır (84). Protionamid akne gibi reaksiyonlara yol açabilir, hatta etionamidin yol açtığı yan etkiler şiddetli olabilir (86). Fotosensitivite ve deri kızarıklığı gibi sikloserine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları da bildirilmiştir (91).

İmmünolojik Etkiler (Tablo 6.13 ve 6.14)

Daha önce de bahsedildiği gibi tüberküloz hastalarının immün statüsü sağlıklı insanlara göre daha zayıftır. Bulgularımıza göre tedavi öncesi (baseline) CD4/8 ortalama oranı 1,3 (1,295)'tür. Referans değer 1,5-2,2 arasında olmalıdır (70). ÇİD tüberkülozlu hastaların immün sistemleri baskılanmış durumdadır. 8 haftalık tedavi aldıktan sonra CD4/8 oranı 1,574'e ulaşmış, yani alt sınıra yakın olsa da normal değerler arasına girmiştir ($p < 0,05$; %21,5'lik bir artış). Bu sonuçlar Ainslie ve ark.'ın periferik kanda CD4/8 oranının 1,59'dan 1,91'e kadar arttığını buldukları (%20'lik bir

artış) araştırmalarının sonuçlarına benzemektedir. Ainslie ve ark.'ının Güney Afrika'da yaptıkları çalışmalarında başlangıç CD4/8 oranının daha yüksek olmasının nedeni hasta popülasyonlarının bizden farklı olmasıdır. Aynı şekilde çalışmamızda CD4 anlamlı bir şekilde %13,6'lık bir artış göstermiştir (%33,7'den %38,3'e, $p < 0,05$). Ainslie'nin çalışmasında da 8 hafta zarfında CD4 yüzdesi 57,8'den 62,1'e yükselmiştir (%7,4 bir artış). Aynı araştırmacıya göre bronko-alveolar (BAL) sıvısında ölçülen CD4/8 oranları ve CD4 yüzdelerinde, periferik kana göre büyük çapta bir artış kaydedilmiştir (0,99'dan 2,66'ya; 47,9'dan 72,3'e) (2).

Tsao (147,148) ve arkadaşların çalışmalarında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yani periferik kanda bulunan değerlere göre BAL sıvısında bulunan CD4, ve CD4/8 oranı daha yüksek, CD8 ise daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular, kan dolaşımında bulunan CD4 hücrelerinin enfekte olan akciğere, yani ihtiyaç duyulan bölgeye çekildiğini veya göç ettiğini göstermektedir. Dolayısıyla periferik kanda CD4 hücre sayısı ve oranı düşük ölçülmüştür (147).

Literatürde hastalığın şiddetinin immünolojik markerleri etkilediğinden de bahsedilmektedir. Yani ciddi boyutta, şiddetli pulmoner tüberkülozu olan hastalarda CD4+ T-lenfositopeni rapor edilmiştir (CD4/8 oranı 1.53, CD4 Hücre sayısı $341 / \text{mm}^3$). Genelde iyi durumda olan tüberkülozlu hastaların ve sağlıklı gönüllülerin CD4/8 oranları (2.18 ve 3.71) ve CD4 hücre sayıları ($721/\text{mm}^3$ ve $906/\text{mm}^3$) durumları kötü olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur (111, 147).

Yıldız ve ark., Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada çalışmamızın tedavi öncesi sonuçlarına benzer sonuçlar elde etmişlerdir; ÇİD-TB hastalarının CD4:8 oranı 1,22 (çalışmamızda 1,3), CD4 %33,94 (çalışmamızda: %33,7) ve CD8 %30,63 (çalışmamızda: %31,5) olarak bulunmuştur. Dirençli olmayan TB hastalarının CD4/8 (1,47) ve CD4 %'si (42,92), ÇİD-TB hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (166).

Çalışmamızda hastaların tedavisi başlangıcındaki CD8 oranı %31,46'tan %27,71'e düşük bulunmuştur. ÇİD-TB hastaların baskılanmış olan bağışıklıklarının (düşük CD4/8) tedavi sırasında uyarıldığı (CD4 artış; CD4/8 artış) görülmüştür. Aynı biçimde immün süpresör nitelikte olan CD8 hücrelerin yüzdesinde bir düşüş gösterilmesi, uyarılmış olan bağışıklık *M. tuberculosis* basillerinin öldürülmesine yardımcı olmaktadır (bir engel olmaması anlamına gelir).

CD3 (total T-lenfosit) yüzdesinde bir artış görülmüştür; (62,8'den 65,4'e) ancak bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,33$). CD45 (B ve T lenfositler) hücrelerinde de bir artış (86,32'den 91,68'e) görülmüştür ($p<0,05$). Callazos ve ark'ına göre tüm lenfosit alt gruplarında bir artış görülür; buna bağlı olarak ilerlemiş hastalıkta lenfosit ömrü kısaldığından dolayı lenfoposis süreci aşırı uyarılmıştır; ancak tedavi devam ettikçe lökosit sayısı giderek azalmaktadır (24).

Beslenmenin hastaların immün yanıtına katkısı olup olmadığı tartışma konusudur (9). Çalışmamızda beslenme sorunu olan ve olmayan hastalar arasında immün yanıt yönünden fark görülmemiştir.

Tüberküloz hastalığının, HIV enfeksiyonunun klinik seyirini hızlandırdığı ve dolayısıyla HIV'li hastaların ölüm hızı (mortalitesi)'ni artırdığını bildirilen bir çalışmaya göre tüberküloz CD4+'ten bağımsız olarak, TNF ve Il-1 üretimini yükseltelerek olumsuz bir immün baskılayıcı etki gösterebilir (158).

Ofloksasin alan hasta grubu ile levofloksasin alanlar arasında immünolojik markerler açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 6.14). Daha önceden sözü edildiği gibi (bölüm 4.4.5.1'e bakınız) ofloksasin ile levofloksasin arasında süperoksit anyon üretimin yönünden bir fark bulunmamaktadır (6). Sonuçlarımız, iki grubun homojen olduğunu göstermiştir, ancak levofloksasin alan grupta görülen CD4 artışı ve CD8 düşüşü, ofloksasin grubuna göre daha fazladır. Tablo 6.13'te görüldüğü gibi bu iki parametre (CD4 ve CD8) için levofloksasin grubunda anlamlı bir fark ($p<0,05$) saptanmıştır; ancak ayrı ayrı kaydedilen CD4 ve CD8 rakamları, CD4/8 oranında olan değişimi yansıtmamıştır.

Anti-tüberküloz ilaçların, hem tek tek, hem de kombine olarak immüno-modülatör etkilerini inceleyen daha fazla sayıda çalışmanın yapılması gerektiği vurgulanmıştır (143). Bilim Dalımızda yapılan diğer araştırmalarda klaritromisin'in (68), levofloksasin'in (26) ve bazı antitüberküloz ilaçlarının immünomodülatör (özellikle kemotaksis ve fagositoz gibi PNL fonksiyonları) etkileri olduğu ortaya konulmuştur (103). Hasta sayısı açısından daha büyük boyuttaki çalışmaların kinolonlar arasındaki farkları daha net bir şekilde ortaya koyabileceği kanısındayız.

Sonuç olarak, çalışmamızda tüberkuloz hasta grubunun farmasötik bakım ihtiyaçları ve çıkabilecek sorunları saptanmıştır. TB hastalarının tarafımızdan verilen hasta eğitimi ile tedaviye uyumları, rutin hizmetleri alanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamız, ÇİD-TB tedavisinde kullanılan levofloksasin ve ofloksasin'in etkili, güvenli ve diğer ilaçlarla birlikte yararlı immünomodölatör etkinliklere sahip olduklarını göstermiştir.

Çalışmamızın sonuçlarının klinik eczacının TB hastalığında hasta eğitimi, danışmanlık hizmeti, tedavi izlemi ve akılcı ve etkili ilaç tedavisinin sağlanması gibi eczacılık hizmetlerinin sunulmasında önemli rol oynayabileceğini gösterdiğini düşünöyoruz.



8. EKLER

EK-1 Hasta Takip ve Yan Etki Takip Formu (23)

EK-2 Hastaya Yönelik Anket (100, 154)

EK-3 Hasta Eğitim: Sözlü (150,

<http://www.cpmc.columbia.edu/resources/tbcpp/abouttb.html>.31.07.2000)

EK-4 Hasta Eğitim Yazılı: “Tüberküloz Tedavisi ve Hastaların Soruları” (150,

<http://www.cpmc.columbia.edu/resources/tbcpp/abouttb.html>.31.07.2000)

EK-5 “Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu” Raporu

EK-1

HASTA TAKİP VE YAN ETKİ TAKİP FORMU

Adı ve Soyadı.....
Cinsiyet
Mesleği
Alerji
Adresi ve Telefonu.....

Yaşı
Kilosu
Öğrenimi
Alışkanlık

Araştırma Grubu
Sigorta Durumu
Medeni Hali

Tıbbi ve İlaç öyküsü:

Anamnez:

Muayene ve Takip:

Tarih:
Şimdiki şikayet
PPD
Balgam Yayması
Balgam Kültürü
Röntgen
Kilo

KC fonksiyon testleri:

AST (SGOT)
ALT (SGPT)
Alb/Glob
T. Prot
Bilirubin Direct
Indirect

Diğer Testler:

Tarih:
HIV
Resistans
INH idrar testi
İmmün sistem ölçüler:
CD8
CD4
CD4/CD8
ESR

Kan sayımı:

Tarih:
WBB
Hg
RBC
Htc
Plt
Lenf

Renal fonksiyon testleri:

Kreat
Üre
Ürik asit

AKŞ:

İlaç Yan Etkiler:

Tarih:
GI
Göz
Duyusal
Karaciğer
Deri
Kardiyovasküler
SSS
Diğer

EK-2

HASTA'YA YÖNELİK ANKET

1. Verem aşısını yaptırdınız mı? Ne zaman?
2. Kimin ile birlikte yaşıyorsunuz? Yaşadığınız evde çocuk var mı?
3. Nasıl besleniyorsunuz? Yemeğiniz nerelerde yiyorsunuz?
4. Şu anda hangi ilaçları alıyorsunuz?
İlaç ismi Doz niye alıyorsunuz sorun var mı?
1.
2.
3.
4.
5.
5. Hiç doz atladınız mı? Sık Bazen Nadiren Hiç
6. Evet cevabını verdinizse, ortalama olarak haftada kaç doz atladınız?
7. İlaç alma konusunda dikkatsizce davranıyor musunuz?
8. Kendinizi iyi hissettiğinizde ilaç bıraktığınız oldu mu?
9. İlaç alıp da kendinizi daha kötü hissettiğinizde ilaç bıraktığınız oldu mu?
10. İlaç almayı unutursanız hastalığınız etkilenir mi? Eğer evet ise ne şekilde etkilenir?
11. Kaç tablet kaldı?
12. Hastanede kalma süredeki giderleriniz: Taburcu olduktan sonra giderleriniz:
Muayene
İlaç
Testler
Ulaşım
Diğer
13. İşinize gitmediğinizden dolayı aylık kaybınız ne kadar?

EK-3

Hasta Eğitimi: Sözlü

Amacımız: Dikkatli dinlerseniz tedavi olmanız kolaylaşacak.

İlaçlarınızın isimleri nedir? 1. İ.N.H.® (etken maddesi izoniazid 300mg)
ve 2. Rifcap® (etken maddesi rifampisin 600mg)

Ne için bu ilaçlar size veriliyor? Tüberküloz hastalığınızı tedavi etmek için size verilmektedir. İlaçlarınız tüberküloz mikroplarını öldüren birer antibiyotiklerdir.

Nasıl kullanıyorsunuz? İlacınızdan her sabah saat 11'de günde bir kere olmak üzere bir İ.N.H. tablet ve iki tane Rifcap kapsül almanız gerekiyor. Aç karnına almalısınız. Her gün düzenli olarak dört ay boyunca kullanacaksınız.

Kendinizi iyi hissediyorsunuz diye tedaviyi sakın kesmeyin. Mikrop vücudunuzda belli bir süre daha gizlenmeye devam eder. Tedaviyi yarıda bırakırsanız henüz öldürülmemiş mikroplar yavaş yavaş çoğalır ve sizi tekrar hasta eder. Bütün mikropları temizlemek epey uğraş ve zaman ister. Tedaviyi yarıda bırakırsanız veya tedaviyi düzensiz olarak devam ederseniz tüberküloz tedavisi daha güçleşir ve yakınlarınız başta olmak üzere başka insanlara da enfeksiyonu bulaştırabilirsiniz. Bu durumda, daha uzun süreli, yan etkileri daha fazla olan, daha çok sayıda ilaçla, tedavi edilmek zorunda kalırsınız.

Unutursam? İlacınızı almayı unuttuğunuz zaman eğer birkaç saat içinde hatırlamış olursanız hemen alın ve ertesi gün de normal saat ve miktar ile devam ediniz. Ancak bir sonraki doz için zaman çok yaklaştıysa bekleyin ve alıştığınız zamanda ve normal miktarı alın.

EK-3 (devam)

Yan etkiler: Yararlı etkilerinin yanı sıra ilaçlar bazen istenmeyen etkiler de yaratabilir. Bunlardan bir veya birkaçının ortaya çıkması durumunda mutlaka doktora veya eczacıya haber veriniz.

Görülebilir yan etkiler: sarılık, koyu renkli idrar, iştahsızlık, mide bulantısı, kusma, deride veya gözlerde sarımtırak bir renk, aşırı yorgunluk veya halsizlik, ayaklarda veya ellerde uyuşma, karıncalanma, yanma veya ağrı (I.N.H.); üşütme, titreme, nefes güçlüğü, baş dönmesi, kaşınma, kas ve kemik ağrıları, deride kızarıklık. Nadiren boğaz ağrısı, kanama veya morarma (Rifcap).

Boyatma: Rifcap idrar, büyük abdest (feçes), salgı, balgam, ter ve gözyaşı rengini kırmızımtırak turuncu bir renge dönüştürebilir. Bu gayet normal olup kaygılanacak bir durum değildir. Ancak yumuşak plastik lens kullanıyorsanız kalıcı bir leke bırakabilir. Bu nedenle tedavi sırasında lens takmak sakıncalıdır.

Saklanma koşulları: Bütün ilaçları çocukların ulaşamayacakları bir yerde saklayınız. Isı, güneş ışığı ve rutubetten koruyunuz. Son kullanma tarihi geçen ilaçları kullanmayınız. İlacı orijinal ambalajı içinde muhafaza ediniz.

Takip: İki ay sonra rutin kontrol ve tekrar ilaç yazdırmak için _____ servise geliniz.

Kontrol için tarih: _____ gün _____

Kontrole gelirken: Kullanmış olduğunuz ilaçların boş kutularını ve kullanmakta olduğunuz tüm ilaçları yanınızda getiriniz.

EK-3 (devam)

Hasta Eğitimi: Sözlü

Amacımız: Dikkatli dinlerseniz tedavi olmanız kolaylaşacak.

İlaçlarınızın isimleri nedir?

1. İ.N.H.® (etken maddesi izoniazid 300mg)
2. Rifcap® (etken maddesi rifampisin 600mg)
3. Pirazinid® (etken maddesi pirazinamid 500mg)
4. Miambutol® (etken maddesi etambutol 500mg)

Ne için bu ilaçlar size veriliyor? Tüberküloz hastalığınızı tedavi etmek için size verilmektedir. İlaçlarınız tüberküloz mikroplarını öldüren birer antibiyotiklerdir.

Nasıl kullanıyorsunuz? İlacınızdan her sabah saat 11'de günde bir kere olmak üzere bir İ.N.H. tablet (küçük beyaz), iki tane Rifcap (kırmızı) kapsül, üç tane Pirazinid (P-harfli) tablet, ve üç tane Miambutol (tombul) tablet almanız gerekiyor. Aç karnına almalısınız. Her gün düzenli olarak kullanacaksınız.

Kendinizi iyi hissediyorsunuz diye tedaviyi sakın kesmeyin. Mikrop vücudunuzda belli bir süre daha gizlenmeye devam eder. Tedaviyi yarıda bırakırsanız henüz öldürülmemiş mikroplar yavaş yavaş çoğalır ve sizi tekrar hasta eder. Bütün mikropları temizlemek epey uğraş ve zaman ister. Tedaviyi yarıda bırakırsanız veya tedaviyi düzensiz olarak devam ederseniz tüberküloz tedavisi daha güçleşir ve yakınlarınız başta olmak üzere başka insanlara da enfeksiyonu bulaştırabilirsiniz. Bu durumda, daha uzun süreli, yan etkileri daha fazla olan, daha çok sayıda ilaçla, tedavi edilmek zorunda kalırsınız.

EK-3 (devam)

Unutursam? İlacınızı almayı unuttuğunuz zaman eğer birkaç saat içinde hatırlamış olursanız hemen alın ve ertesi gún de normal saat ve miktar ile devam ediniz. Ancak bir sonraki doz için zaman çok yaklaştıysa bekleyin ve alıştığınız zamanda ve normal miktarı alın.

Yan etkiler: Yararlı etkilerinin yanı sıra ilaçlar bazen istenmeyen etkiler de yaratabilir. Bunlardan bir veya birkaçının ortaya çıkması durumunda mutlaka doktora veya eczacıya haber veriniz. Görülebilir yan etkiler: sarılık, koyu renkli idrar, iştahsızlık, mide bulantısı, kusma, deride veya gözlerde sarımtırak bir renk, aşırı yorgunluk veya halsizlik, ayaklarda veya ellerde uyuşma, karıncalanma, yanma veya ağrı (I.N.H.); üşütme, titreme, nefes güçlüğü, baş dönmesi, kaşınma, kas ve kemik ağrıları, deride kızarıklık. Nadiren boğaz ağrısı, kanama veya morarma (Rifcap); eklem ağrısı veya deri kaşıntısı (Pirazinid); görme bozukluğu veya görme kaybı (Miambutol).

Boyama olayı: Rifcap idrar, büyük abdest (feçes), salgı, balgam, ter ve gözyaşı rengini kırmızımtırak turuncu bir renge dönüştürebilir. Bu gayet normal olup kaygılanacak bir durum değildir. Ancak yumuşak plastik lens kullanıyorsanız kalıcı bir leke bırakabilir. Bu nedenle tedavi sırasında lens takmak sakıncalıdır.

Saklanma koşulları: Bütün ilaçları çocukların ulaşamayacakları bir yerde saklayınız. Isı, güneş ışığı ve rutubetten koruyunuz. Son kullanma tarihi geçen ilaçları kullanmayınız. İlacı orijinal ambalajı içinde muhafaza ediniz.

Takip: Bir ay sonra rutin kontrol ve tekrar ilaç yazdırmak için _____ servise geliniz.

Kontrol için tarih: _____ gün _____

Kontrole gelirken: Kullanmış olduğunuz ilaçların boş kutularını ve kullanmakta olduğunuz tüm ilaçları yanınızda getiriniz.

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ VE HASTALARIN SORULARI

Tüberküloz (verem) hastalığından kurtulma şansım var mı?

Evet, elimizde mevcut olan ilaçlarla hemen hemen herkes iyileşiyor. İlk başta dört ayrı ilaç alacaksınız. İki ay sonra hekiminiz size daha az sayıda ilaç verecek. En az 6 ay boyunca her gün bu ilaçları almalısınız.

Bazen tüberküloz mikropları (basilleri) standart ilaçlara karşı direnç gösterebilirler. Bu durumda tedavi biraz daha zahmetli ve uzun olabilir.

Tüberküloz ilaçları güvenli olmalarına rağmen ara sıra istenmeyen ve hoş olmayan etkiler gösterebilirler. Sağlık durumuzda olumsuz bir değişiklik gördüğünüz an doktor, eczacı, veya hemşireye haber veriniz. Hastaların çoğunda ilaç kaynaklı bir sorun pek yaşanmamaktadır.

İlaçları kullandığım sürece nelere dikkat etmeliyim?

Deride sarımtırak bir renk

Görme bozukluğu

Koyu renkli idrar

Nedeni bilinmeyen ateş

Mide bulantısı veya kusma

Aşırı yorgunluk

İştahsızlık

Mide krampları

Bunlardan birinin farkına varırsanız doktorunuza veya eczacınıza haber verin.

Bu ilaçları neden uzun süre almak zorundayım?

Bütün mikropların temizlendiğinden emin olmamız gerekiyor. Tüberküloz mikropları güçlüdürler. İlaçların mikropların tamamını öldürmesi için epey bir zamana ihtiyaç vardır.

EK-4 (devam)

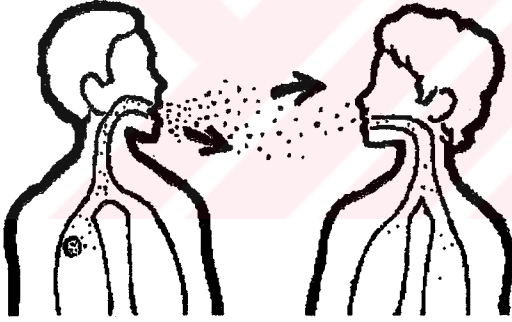
Neden hastanede yatmam ve düzenli olarak kliniğe gelmem gerekiyor?

Tedavi süresince düzenli olarak doktor kontrolleriniz ve hastane ziyaretleriniz olacaktır. Doktorun ve bütün sağlık personellerinin amacı:

- İlacınızın istenilen düzeyde etkili olup olmadığından emin olmak;
- İlaçların istenmeyen bir etki yaratıp yaratmadığını izlemek;
- Balgam kontrolü yapmak (balgam kültürünüz pozitif bir sonuç verirse başka insanlara bulaştırabilirsiniz demektir);

Biten ilacınızın yerine yenisini vermek.

Tüberküloz hastalığının bulaşmasını nasıl önleyebilirim?



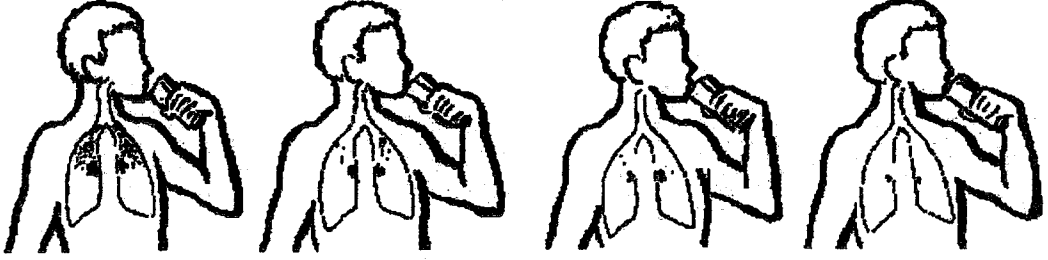
Öksürdüğünüz veya hapşırdığınız zaman ağızınızı mutlaka kapatın, çünkü bu hastalık öksürüp hapşırırken elini ağızına kapatmayan hastaların ortama saçtıkları mikroplarla bulaşır. Bir diğer önemli hususta ağızdan değil

Düzenli olarak aldığımız ilaçlar, hastalığın bulaşıcılığını birkaç hafta içinde önleyecektir. Ancak henüz tam anlamıyla iyileşmediğinizi unutmamanız gerekiyor. Hiç aksatmadan, düzenli olarak, tedavi bitene kadar devam etmeniz sağlığınız açısından çok önemlidir.

Yakınlarınıza ve iş arkadaşlarınıza deri testini yaptırmalarını önerin. Tüberküloz hastalığı kısa zaman içinde ilerleyebileceği için bu test özellikle küçük çocuklar ve HIV pozitif insanlar (AIDS virüsü taşıyıcısı olanlar) için önemlidir.

Ek-4 (devam)

Kendimi gayet iyi hissediyorum ve hiçbir şikayetim yok. Bu durumda ilaçları neden devamlı kullanmak zorundayım?

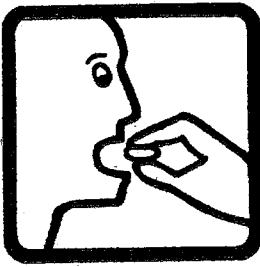


- **İlacınızı düzenli olarak kullanınca yavaş yavaş tüberkülozdan kurtulmuş olacaksınız!**

Kendinizi iyi hissediyorsunuz diye tedaviyi sakın kesmeyin. Mikrop vücudunuzda belli bir süre daha gizlenmeye devam eder. Tedaviyi yarı bırakırsanız henüz öldürülmemiş mikroplar yavaş yavaş çoğalır ve sizi tekrar hasta eder. Daha önceden de belirttiğimiz gibi bütün mikropları temizlemek yoğun çaba ve zaman ister. Tedaviyi yarıda bırakırsanız veya düzensiz olarak devam ederseniz ilaçlara dirençli tüberküloz meydana gelir ve yakınlarınız başta olmak üzere başka insanlara da enfeksiyonu bulaştırabilirsiniz.

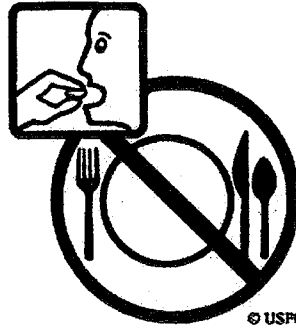
İlaçlarımı nasıl kullanmalıyım?

- **İlacınız ağızdan alınacak!**



© USPC

- **İlacınızı aç karnına alınız**

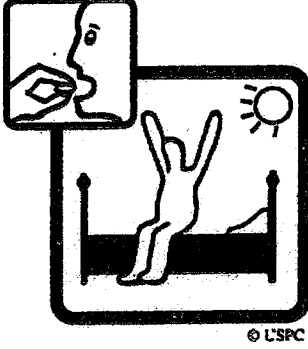


© USPC

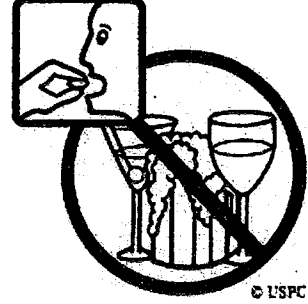
İlaçlarınızı her gün aynı saatte içmeniz unutmamanız açısından iyi bir alışkanlık olacaktır. Midenizi rahatsız etmeyecekse aç karnına almanız tercih edilir. Yani yemekten yarım saat önce veya en az bir saat sonra alınız.

EK-4 (devam)

➤ İlaçları sabahları almanızı öneriyoruz



➤ Tedavi esnasında alkollü içeceklerden uzak durun



- İlacınızı kuru kuru değil su, süt, ayran, meyve suyu, çay veya kahve gibi içecek ile de almalısınız
- Reçeteli veya reçetesiz herhangi bir ilaç kullanıyorsanız doktor veya eczacınıza bu durumu söyleyiniz. Doğum kontrol hapları alan bayanlar da doktor veya eczacıya danışmalıdırlar.

İlacı almayı unuttuğumda ne yapmalıyım?

İlacınızı almayı unuttuğunuz zaman eğer birkaç saat içinde hatırlamış olursanız hemen alın ve ertesi gün de normal saat ve miktar ile devam ediniz. Ancak bir sonraki doz için zaman çok yaklaştıysa bekleyin ve alıştığınız zamanda normal miktar alınız. İlacınızı almayı sadece 1 doz unuttuysanız merak edilecek bir durum yoktur. Ancak, eğer ilacınızı almayı sık sık unutuyorsanız, ilaç etkisini göstermeyebilir ve dirençli, tedavi edilmesi çok güç bir verem çeşidi gelişebilir.

Normal yaşantıma eskisi gibi devam edebilecek miyim?

- **Bulaşıcı olan dönemi süresince işe veya okula gitmeyiniz!** Tüberküloz tedavisine başladığımız zaman rutin işlerinizi kısıtlamanız gerekebilir. Fakat hastalığın bulaşıcı olan ilk döneminden sonra daha rahat olabilirsiniz. Tüberküloz hastalarının birçoğu ev işlerini veya dışarıdaki iş hayatlarını sürdürebilirler.



Hastalığın bulaşıcı olduğu dönemi atlattıktan sonra çocuklar da dahil olmak üzere bütün insanlara yaklaşabilirsiniz. İlacınızı bırakmamak şartıyla normal yaşantınızı sürdürebilirsiniz; ayrı bir odada bulunmanıza, ayrı kaşık, çatal vs. kullanmanıza gerek yoktur. Verem hastalığının tedavisinin henüz bulunmadığı eski dönemlerde insanlar korktukları için bu tür hastalardan uzak durmaya çalışırlardı. Bugün ise ilacınızı düzenli olarak aldığımız sürece hiç kimsenin sizden korkmasını gerektirecek bir durum söz konusu değildir.



- **Tedavi esnasında sağlıklı bir beslenme ve yeterli dinlenme önemli!**
- **Sağlıklı besinler yemeyi ihmal etmeyin ve dinlenmeye yeterince vakit ayırın. Mikroplara karşı savaşmak için bedeninizi dinç tutmalısınız.**
- **Temiz hava, istirahat ve sağlıklı bir beslenme yardımcı olacaktır ama yine de ilacınız olmadan sizi iyileştirmeleri mümkün değildir.**

EK-4 (devam)

İLAÇLARINIZLA İLGİLİ BİLGİ

GENEL BİLGİ: Özel durumlarda

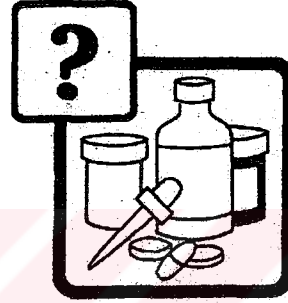
Hamilelik: Bugüne kadar yapılan bilimsel çalışmalar, aldığınız ilaçların anne karnındaki bebeğe herhangi bir zararı olmadığını ortaya koymuştur.

Emziren kadınlar: ilaçlar anne sütüne geçebilirler ama çocuklarda olumsuz herhangi bir etki göstermezler.

Etkileşimler:

➤ Başka ilaç alıyorsunuz?

İster reçeteli ister reçetesiz başka bir ilaç alıyorsanız doktora veya eczacıya söyleyiniz. Bazı ilaçlar tüberküloz tedavisinin sonucunu etkileyebilir.



© USPC

Alerjiler: Gerek ilaca karşı gerekse yemeğe veya başka bir maddeye karşı herhangi bir hassasiyetiniz veya alerjik bir yapınız varsa doktora veya eczacıya danışın.

Tüberkülozdan dışında başka bir hastalık geçirdiniz mi veya şu an herhangi bir hastalığınız var mı?

Aşırı alkol kullanıyor musunuz?

Karaciğer hastalığınız var mıydı?

Böbrek hastalığı geçirdiniz mi?

Epilepsi (sara hastalığı) nöbetler oldu mu?

Gut hastalığınız var mı?

Göz hastalığınız var mı?

Eğer cevabınız evet ise doktora veya eczacıya bildiriniz.

Kullanım: Hastalıktan kurtulmak için ilaçlarınızı tedavi süresince doz kaçırmadan düzenli olarak kullanmalısınız.

Atlanmış doz: Bir dozu atladığınız zaman aklınıza gelir gelmez ilacınızı alınız. Ancak sonraki dozun alma zamanına yakın bir zamansa iki dozu arka arkaya almayın.

Saklama koşulları: Bütün ilaçları çocukların ulaşamayacakları bir yerde saklayınız.

Isı, güneş ışığı ve rutubetten muhafaza ediniz. Son kullanma tarihi geçen ilaçları kullanmayınız. İlacı orijinal ambalajı içinde muhafaza ediniz.

EK-4 (devam)

İSONIAZİD

Uygun Kullanım: Normalde boş mideye alınır. Ancak midenize dokunursa yemeklerle birlikte alabilirsiniz.

Takviye olarak doktorunuz size B₆ vitamini (piridoksin)veya başka bir vitamin ilacı vermiş olabilir. Bu vitamini de düzenli olarak almanız tavsiye edilir.

Normal yetişkin dozu 300mg tabletlerden günde bir kez alınır.

Dikkat edilmesi gereken hususlar: Görmede bir bozukluk olursa göz doktoruna gitmeniz gerekebilir.

Bazı peynir çeşitleri ve ton balığı gibi bazı balık türleri nadiren alerjik bir reaksiyona yol açabilir. Deride kızarıklık veya kaşıntı, çarpıntı, terleme, üşüme, baş ağrısı veya baş dönmesi olursa doktora veya eczacıya bildiriniz.

Alkollü içecekler karaciğer sorunlarının ortaya çıkma riskini artırabilir bu nedenle içkiyi tamamen bırakmanız gerekiyor.

Aşırı yorgunluk, dengesizlik, iştahsızlık, bulantı, ayak ve ellerde uyuşma, karıncalanma, yanma hissi veya ağrı gibi belirtiler varsa karaciğer veya sinir ile ilgili sorunların habercisi olabilirler.

Diyabet (şeker) hastası iseniz izoniazid adlı ilacınız bazı idrar şeker testi sonuçlarını yanıltabilir. Diyetle veya ilaç dozunda bir değişiklik yapmadan önce doktora veya eczacıya danışınız.

Yan etkileri: Yararlı etkilerinin yanı sıra ilaçlar zaman zaman istenmeyen etkiler de yaratabilir. Bunlardan bir veya birkaçının çıkması durumunda mutlaka doktora veya eczacıya haber veriniz.

Daha sık görebilen yan etkiler: sarılık, koyu renkli idrar, iştahsızlık, mide bulantısı, kusma, deride veya gözlerde sarımtırak bir renk, aşırı yorgunluk veya halsizlik; ayaklarda veya ellerde uyuşma, karıncalanma, yanma veya ağrı.

Nadiren görme bulanıklığı, görme kaybı, sara nöbetleri (havale), ateş, boğaz ağrısı, eklem ağrısı, aşırı üzüntü, sinir ve ruh hastalığı, düşünce bozukluğu, deride kızarıklık, anormal kanama ve morarma meydana gelebilir.

Hafif bir ishal veya mide ağrısı gibi ciddi olmayan ve geçici yan etkiler de olabilir. Bu yan etkiler sizi rahatsız etmeye devam ederlerse doktorunuza veya eczacınıza danışın.

EK-4 (devam)

RİFAMPİSİN

Uygun Kullanım:

Aç karnına bir bardak su ile alınması tavsiye edilir. Ancak mide bulantısı yaparsa yemek ile birlikte alabilirsiniz. Yutma güçlüğü varsa doktor veya eczacıya bildiriniz. Her gün düzenli olarak almanız gerekiyor. Aksi takdirde tüberküloz nüksedebilir.
. Doz: rifampisin'in yetişkin dozu 600mg (iki tane kapsül) olup günde bir kez alınır.

Dikkat edilmesi gereken hususlar:

Östrojen içeren doğum kontrol haplarının etkisi rifampisin tarafından azaltılabilir. Bu durumda hamile kalma ihtimali daha fazla olur. Bu ilacı aldığınız sürece başka bir doğum korunma yöntemi uygulamanız tavsiye edilir.

İçki alışkanlığınız varsa karaciğer sorunlarının ortaya çıkma riski artar. Bunun dışında alkol ilacınızın etkisini azaltabilir. Bundan dolayı tedavi süresince alkol kullanmamanızı öneriyoruz.

Aşırı yorgunluk, iştahsızlık, mide bulantısı veya kusma olursa hemen doktorunuza veya eczacınıza başvurunuz.

Rifampisin idrar, büyük abdest (feçes), salgı, balgam, ter ve gözyaşı rengini kırmızımtırak turuncu bir renge dönüştürebilir. Bu, gayet normal olup kaygılanacak bir durum değildir. Ancak yumuşak plastik lens kullanıyorsanız kalıcı bir leke bırakabilir. Bu yüzden tedavi sırasında lens takmak sakıncalıdır.

Geçici olarak bu ilaç akyuvar (koruyucu beyaz renkli kan hücreleri) ve trombosit hücrelerinin (pıhtılaşma yapan kan hücreleri) sayısını azaltabilir. Bu da, enfeksiyon kapma ve kanama riskini artırabilir. Diş fırçası veya kürdan kullandığınız zaman dikkat edin. Dişiniz ile ilgili bir tedavi görecekseniz ilk önce kan sayımı yaptırmanız gereklidir.

Yan etkileri:

Yararlı etkilerinin yanısıra ilaçlar zaman zaman istenmeyen etkiler de yaratabilir. Bunlardan bir veya birkaçının çıkması durumunda mutlaka doktora veya eczacıya haber veriniz. Daha sık istenmeyen etkiler şunlar: üşütme, titreme, nefes güçlüğü, baş dönmesi, kaşınma, kas ve kemik ağrıları, deride kızarıklık. Nadiren kanlı, bulanık idrar, idrara çıkmada bir azalma, iştahsızlık, bulantı veya kusma, boğaz ağrısı, kanama veya morarma, göz veya deride sarımtırak bir renk, aşırı yorgunluk.

Hafif bir ishal veya mide ağrısı gibi başka ciddi olmayan ve geçici yan etkiler olabilir. Rahatsız edici bir şekilde devam ederlerse doktorunuza veya eczacınıza haber veriniz.

EK-4 (devam)

PİRAZİNAMİD

Uygun Kullanım:

Her gün düzenli olarak almanız gerekiyor. Aksi takdirde tüberküloz nüksedebilir. Doz, hastanın kilosuna göre ayarlanıyor. Normal günlük dozu kilogram başına 15-30mg olup yani yetişkin bir insan günde 2 ila 4 tablet alır.

Dikkat edilmesi gereken hususlar:

Şeker (diyabet) hastaları için: bu ilaç idrar keton test sonuçlarını yanıltabilir. Diyetinizi veya ilaç miktarını değiştirmeden önce doktora veya eczacıya danışınız.

Yan etkileri:

Yararlı etkilerinin yanısıra ilaçlar zaman zaman istenmeyen etkiler de yaratabilir. Bunlardan bir veya birkaçının çıkması durumunda mutlaka doktora veya eczacıya haber veriniz. Daha sık görülen yan etkiler eklem ağrısı. Nadiren iştahsızlık, eklemlerin şişmesi, özellikle baş parmağı, ayak bileği, diz; eklemlerin üzerinde deri gerginliği ve ısı artışı; aşırı yorgunluk, göz veya deride sarımtırak bir renk.

Bunun dışında ciddi olmayıp ve geçici olabilen bir kaşınma ve deri kızarıklığı meydana gelebilir. Ancak rahatsız edici bir şekilde devam ederse doktora veya eczacıya haber veriniz.

ETAMBUTOL

Uygun Kullanım:

Etambutol midenize dokunursa yemek ile alabilirsiniz. Her gün düzenli olarak almanız gerekiyor. Aksi takdirde tüberküloz nüksedebilir. Doz hastanın kilosuna göre hesaplanır. Yetişkin insanlar için günlük dozu kilogram başına 15-25mg, yani günde 2-4 tablettir.

Dikkat edilmesi gereken hususlar:

Görme bulanıklığı, göz ağrısı, kırmızı ile yeşil renkleri seçememe veya görmede bir azalma meydana gelirse hemen doktora veya eczacıya haber veriniz.

Araba veya makine kullanırken dikkatli olun.

Yan etkileri:

Yararlı etkilerinin yanı sıra ilaçlar zaman zaman istenmeyen etkiler de yaratabilir. Bunlardan bir veya birkaçının çıkması durumunda mutlaka doktora veya eczacıya haber veriniz. Daha sık görülen yan etkileri üşütme, eklemlerde şişme özellikle ayak baş parmağı, ayak bileği, ve dizde; etkilenmiş eklemler üzerindeki deri sıcak ve gerilmiş olabilir. Nadiren görme bulanıklığı, göz ağrısı, kırmızı ile yeşil arasında ayırdedememe veya görme kaybı; ateş, eklem ağrısı; eller ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma veya yanma hissi; aşırı yorgunluk; deri kızarıklığı.

Daha az ciddi olmasına karşın yine de devam eden yan etkiler varsa doktorunuza veya eczacınıza bildirin. Bunlar olabilir: hafif bir bunalım, baş ağrısı, şiddetli olmayan iştahsızlık, bulantı, kusma ve mide ağrısı.

EK-5

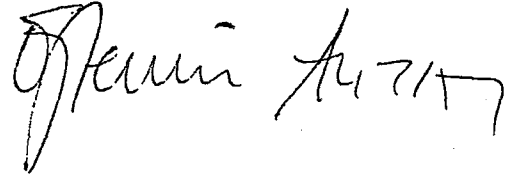
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK- 175
Konu : Proje onayı

Sayın Prof.Dr.Fikret Vehbi İzettin

“Tüberküloz tedavisinde farmasötik bakım ve dirençli (MDR) olgularda levofloksasinin etkisinin incelenmesi “ isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof.Dr.A.Özdemir AKTAN
Araştırma Etik Kurulu Başkanı



9. KAYNAKLAR

1. Adverse reactions to drugs. Ed: Barber N., Willson A., Clinical pharmacy survival guide, 125-280, Churchill Livingstone, London, 1999.
2. Ainslie G.M., Solomon J.A., Bateman E.D.: Lymphocyte and lymphocyte subset number in blood and in bronchoalveolar lavage and pleural fluids in various forms of human pulmonary tuberculosis at presentation and during recovery. *Thorax*, 47: 513-518, 1992.
3. Aktoğlu S., Yorgancioğlu A.,Çirak K.,Köse T., Dereli S:M.: Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: a report of 5,480 cases. *Eur Respir J*, 10: 2031-2035(Abst:), 1996.
4. Altare F., Ensser A., Breiman A.: Interleukin-12 β 1 deficiency in a patient with abdominal tuberculosis. *J. Inf. Dis.*, 184: 231-236, 2001.
5. Ashtekar M.D., Samuel A.M., Kadival G.V., Sakhalkar V., Rajadhyaksha S., Virdi S.S.: T-lymphocytes in pulmonary tuberculosis. *Indian J. Med. Res.*, 97: 14-17, (Abst:), 1993.
6. Azuma Y., Wang P.I., Shinohara M.: Comparative studies of modulatory effect to the function of rat peritoneal neutrophils treated with new quinolones (mektup). *Immunol. Lett.*, 69: 321-322, 1999.
7. Balcı İ., Bayram A., Filiz A.: Resistance to first line drugs in Mycobacterium tuberculosis. *Turkish Journal of Infection*, 13: 521-525, 1999.
8. Barber N.: A philosophy of clinical pharmacy. Ed: Barber N., Willson A., Clinical pharmacy survival guide, 1-4, Churchill Livingstone, London, 1999.
9. Barnes P.F., Wizen B.: Type 1 cytokines and the pathogenesis of tuberculosis (editörlük) *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 161: 1773-1774, 2000.
10. Berkow R. (Ed): *The Merck Manual*, 16th Edition, s.2578, Merck and Co.,NJ., 1992.
11. Berlin O.G., Young I.S., Bruckner D.A.: In vitro and in vivo activities of six fluorinated quinolones against Mycobacterium tuberculosis. *J. Antimicrob. Chemoth.*, 19: 611-619, 1987.
12. Bishal M.R., Graham N.M., Harrington S.: Molecular and geographic patterns of tuberculosis transmission after 15 years of directly observed therapy. *JAMA*, 280: 1679-1684, 1996.

13. Blumberg H.M., Burmen W.S., Chaisson R.E., Daley C.L., Etkind S.C., Friedman L.N., Fujiwara P., Grzemska M., Hopewell P.C., Iseman M.D., Jasmer R.M., Koppaka V., Menzies R.I., O'Brien R.J., Reves R.R., Reichman L.B., Simone P.M., Starke J.R., Vernon A.A.: American Thoracic Society / Center for Disease Control and Prevention / Infectious Disease Society of America. Treatment of Tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 167: 603-662, 2003.
14. Boelaert J.R., Gomes M.S., Gordeuk V.R.: Smoking, iron and tuberculosis (mekkup). *Lancet*, 362: 1243-1244, 2003.
15. Booth H.: How tuberculosis can be diagnosed. *Pharmaceutical Journal*, 273: 316-318, 2004.
16. BTS Guidelines. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1988. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax*, 53: 536-548, 1998.
17. Building a practice in pharmaceutical care (forum), *Pharmaceutical Journal*, 260: 874-876, 1998.
18. Cabrera D.M., Morisky D.E., Chin S.: Development of a tuberculosis education booklet for Latino immigrant patients. *Patient Education and Counselling*, 46: 117-124, 2002.
19. Chaisson R.E., Barnes E.L., Hackman J., Watkinson L., Kimbrough L., Metha S., Cavalcante S., Moore R.D.: A randomised controlled trial of interventions to improve adherence to isoniazid therapy to prevent tuberculosis in injection drug users. *Am. J. Med.*, 110: 610-615, 2001.
20. Chukanov V.I., Kuz'mina N.V.: The immunity status of pulmonary tuberculosis patients excreting drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Probl. Tuberk.*, 1: 17-19, (Abst:), 1996.
21. Clinica Consultation. Rapid diagnostic tests for tuberculosis. *J. Res. Dis.*, 22: 202, 2001.
22. Cohen F.: Adherence to therapy in tuberculosis. *Annu. Rev. Nurse. Res.*, 15: 153-184, 1997.
23. Coleman L.T., Adams N.C., Gong W.C.: Pharmacist as a primary care provider in a tuberculosis clinic. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 40: 278-281, 1983.
24. Collazos J., Martinez E., Mayo J., Rinon M.: Responses of lymphocyte subsets in patients under treatment for tuberculosis. *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.*, 19: 623-626, 2000.

25. Connolly C., Davies G.R., Wilkinson D.: Who fails to complete tuberculosis treatment? Temporal trends and risk factors for treatment interruption in a community-based directly observed therapy programme in a rural district of South Africa. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 3: 1081-1087, 1999.
26. Cömerter H.: Levofloksasin'in insan nötrofillerinde hücre içi öldürme fonksiyonu üzerine etkisinin in vitro değerlendirilmesi, M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2002 (Danışman: Prof Dr. F.V. İzzettin)
27. Daley C.L.: Mycobacterium tuberculosis complex. Ed: Lu V.L., Merigan T.C., Barriere S.L., *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. 521-541, Williams and Wilkins, Maryland, Baltimore, 1999.
28. Dayton C.S.: Pharmacist involvement in a tuberculosis outpatient clinic. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 35: 708, 1978.
29. Dilek I.: Tüberküloz olgularında hasta eğitimin tedaviye uyuma etkisi, SSK Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2003 (Şef: Dr Esen Akkaya)
30. Dünya Sağlık Örgütü Standart Tüberküloz Tedavisi: WHO/CD/TB2003.313; *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd Edition, 2004.
31. Dye C., Garnett G.P., Sheeman K., Williams B.G.: Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet*, 352: 1886-1891, 1998.
32. Elinoy B.J., Mays J.F., McSherry P.V., Rosenthal L.C.: A pharmacy outpatient monitoring program providing primary medical care to selected patients. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 30: 593-598, 1973.
33. Elles S.L., Billups S.J., Malone D.C.: Types of interventions made by clinical pharmacists in the IMPROVE study. *Pharmacotherapy*, 20: 429-435, 2000.
34. Elzinga G., Raviglione M.C., Maher D.: Scale up : meeting targets in global tuberculosis control. *Lancet*, 363: 814-819, 2004.
35. Eriş F.N.: Tüberküloz immünolojisi. *Turkish Journal of Infection*, 14: 421-428, 2000.
36. Espinal M., Laszlo A., Simonson L.: Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *NEJM*, 344: 1294-1303, 2001.
37. Farmer P., Furin J., Shin S.: Managing multidrug-resistant tuberculosis. *J Res*

Dis 21:53-56, 2000.

38. Farmer P.: (editörlük) The major infectious diseases in the world: to treat or not to treat? *NEJM*, 345: 208-210, 2001.
39. Frieden T.R., Driver C.R.: Tuberculosis control: past 10 years and future progress. *Tuberculosis*, 83: 82-85, 2003.
40. Frieden T.R., Sterling T.R., Munsiff S.S., Watt C.J., Dye C.: Tuberculosis (seminar). *Lancet*, 362: 887-899, 2003.
41. Fujiwara H., Aotani T., Tsuyoguchi I.: From the immunological aspect: interleukin-10 production by human mononuclear cells stimulated with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Kekkako*, 71: 43-46, (Abst.), 1996.
42. Gajalakshmi V., Peto R., Kanaka T.S., Jha P.: Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43 000 adult male deaths and 35 000 controls. *Lancet*, 362: 507-515, 2003.
43. Gavrumurthy P., Ramachandran G., Vijayalakshmi S.: Bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in a triple drug formulation: comparison of plasma and urine kinetics. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 3: 119-125, 1999.
44. Gbayismore A., Lardizabul A.A., Reichman L.B.: Update: Prevention and treatment of tuberculosis. *Curr. Op. Inf. Dis.*, 13: 155-159, 2000.
45. Gellert G.A.: Pharmacy practice and antibiotic resistant tuberculosis along the US-Mexico border (mektup). *JAMA*, 271: 1577, 1994.
46. Gilad J., Borer A., Riesenberk K., Peled N., Sci M., Schaeffer F.: Epidemiology and ethnic distribution of multidrug resistant tuberculosis in Southern Israel 1992-1997. *Chest*, 117: 738-743, 2000.
47. Gillespie S.H., Kennedy N.: Flouroquinolones : a new treatment for tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2:265-271, 1998.
48. Giosue S., Casarini M., Ameglio F., Zangrilli P., Palla M., Altieri A.M., Bisetti A.: Aerosolized interferon-alpha treatment in patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis. *Eur. Cytokine Net.*, 11: 99-104, (Abst.), 2000.
49. Goldsmith T.L., Weber J.J.: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Ed: Herfindal E.T., Gourley D.R., *Textbook of therapeutics 7th edition*, s.765-780, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 2000.
50. Good Pharmacy Practice (GPP) in developing countries: recommendations for stepwise implementation. International Pharmaceutical Federation (FIP), s. 1-12,

Hague, the Netherlands, 1998.

51. Gordon V., Weaver M., Halin M.B.: Acute and chronic pain management in palliative care. *Best Practice and Reserved Clinical Obstetrics Gynecology*, 15: 203-234, 2001.
52. Gourley D.R., Gourley G.A., Solomon D.K.: Part1: Development, interpretation and evaluation of a multicentre pharmaceutical care outcomes study. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 38: 567-573, 1998.
53. Gourley G.A., Partner T.S., Gourley D.R.: Part 3: Humanistic outcomes in the hypertension and COPD arms of a multicentre outcomes study. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 38: S86-S97, 1998.
54. Gökçe C., Gökçe O., Erdoğan Z., ArısoyE., Arısoy S., Koldaş O., Antınışık M.E., Tola M., Goral F., Aşıkoğlu H.: Problems in running a tuberculosis dispensary in a developing country: Turkey. *Tubercule* 72: 268-276, (Abst:), 1991.
55. Grange J.M., Zumla A.: Making DOTS succeed. *Lancet*, 350: 157, 1997.
56. Griffiths D.E.: The United States and worldwide tuberculosis control. *Chest*, 113: 1434-1436, 1998.
57. Grosso A., Jani Y., Minton J.: Tuberculosis chemotherapy in the UK. *Pharmaceutical Journal*, 273: 366-368, 2004.
58. Hall P.D., Tami J.A.: Function and evaluation of the immune system. Ed: Dipiro J.T., Talbert R., Yee G.C., *Pharmacotherapy 3rd Edition*, s.1647-1660, Appleton and Lange, Stamford, 1997.
59. Hirsch C.S., Toosi Z., Othieno C.: Depressed T-cell interferon- γ responses in pulmonary tuberculosis: analysis of underlying mechanisms and modulation with therapy. *J. Infect. Dis.*, 180: 2069-2073, 1999.
60. Hooper D.C.: Mechanism of action of antimicrobials: focus on flouroquinolones. *Clinical Infectious Diseases*, 32 (suppl): S9-S15, 2001.
61. Hovell M., Blumberg E., Gil-Trejo L., Vera A., Kelley N., Sipan C., Hofstetter C.R., Marshall S., Berg J., Friedman L., Catanzaro A., Moser K.: Predictors of adherence to treatment for latent tuberculosis infection in high risk Latino adolescents : a behavioural epidemiological analysis. *Social Science and Medicine*, 56: 1789-1796, 2003.
62. International Pharmaceutical Federation (FIP) standards for quality of pharmacy services, Hague, the Netherlands, 1997.

63. İstatistikle Verem. Havan. İstanbul Eczacı Odası, Mayıs-Temmuz, 2002.
64. Johnson B.J., Bekker L.G., Rickman R., Brown S., Lesser M., Rens S., Willcox P., Steyn L., Kaplan G.: Rhu IL-2 adjunctive therapy in multidrug resistant tuberculosis: a comparison of two treatment regimens and placebo. *Tuberc. Lung Dis.*, 78: 195-203, (Abst:), 1997.
65. Johnson B.J., Rens S.R., Willcox P.: Clinical and immune responses of tuberculosis treated with low dose IL-2 and multidrug therapy. *Cytokines Mol. Ther.*, 1: 185-196, (Abst:), 1995.
66. Jouveshomme S.: Davizenberg. *Rev. Med. Respir.*, Suppl 5 (Dec 14): S88-S104, 1997.
67. Juzor A.: Teach program raises TB awareness. *Minority Health Today*, 1(5): 44-47, 2000.
68. Kadir T., İzzettin F.V., Çevikbaş A., Johansson C.B., Clark P.: In vitro effects of clarithromycin on human polymorphonuclear leukocyte functions. *Chemotherapy*, 46: 198-203, 2000.
69. Kanyok T.P.: Combating tuberculosis (editörlük). *Am. J. Health Sys. Pharm.*, 54: 375, 1997.
70. Kapusnik-Uner J.E.: Acquired immunodeficiency syndrome. Ed: Koda-Kimble M.A., Young L.Y., *Applied Therapeutics*, 5th Edition, s. 47-1 – 47-29, Applied Therapeutics Inc, Vancouver, 1993.
71. Kastrup E.K., Hebel S.K., Rivard R., Threlkeld D.S.(Eds): *Drugs facts and comparisons*, s. 2451-2478, s.1367, Facts and Comparisons, St Louis, .1998.
72. Kayaalp O.: TİK-3 Türkiye İlaç Kılavuzu 2003 Formülleri, s.269-275, Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2003.
73. Kees D.H.: The cigarette as a physician sees it. Mountain View California, s.26, Pacific Press Publishing, 1931.
74. Kennedy N., Fox R., Kisyambe G.M.: Early bactericidal and sterilizing activities of Ciprofloxacin in pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 148: 1547-1551, 1993.
75. Kennedy N., Fox R., Visa L., Ngowi F.I., Gillespie S.H.: Safety profile of ciprofloxacin during long term therapy for pulmonary tuberculosis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 32: 897-002, 1993.
76. Khomenko A.G., Koval'chuk L.V., Mishin V.I., Pavliuk A.S., Veselova A.V.: Increased apoptosis of immunocompetent cells as a possible mechanism in the

- development of immunodeficiency in patients with acutely progressive tuberculosis. *Probl. Tuberk.*, 6: 6-10, (Abst.), 1996.
77. Kibaroglu E.: (editörlük) *International Journal of Health, Education and Medical Health News* (Ankara), 6:3, 1999.
 78. Klein M.R., Smith S.M., Hammond A.S.: HLA-B*35 restricted CD8 T cell epitopes in the antigen 85 complex of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Infect. Dis.*, 928-934, 2001.
 79. Koç A.N., Özcan M., Özbal Y., Fazlı Ş.A.: Comparison of Bactec TB system and conventional methods for recovery of *Mycobacterium tuberculosis* from clinical specimens. *Turkish J. Infection*, 10:65-67, 1996.
 80. Kumar P., Clark M.: *Clinical Medicine*. 3rd Edition, s. 683-687, Bailliere Tindall, London, 1994.
 81. L'Ecuyer P.B., Woeltje K.F., Seiler S.S., Fraser V.J. Management and outcome of tuberculosis in two St Louis hospitals, 1988-1994. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 19 (11): 836-841, 1998.
 82. Labro M.T.: Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: immunomodulation or immuno-fairy tales? *Clinical. Microbiol. Rev.*, 13: 615-650, 2000.
 83. LaBuc P., Catanzaro A.: Diagnosing tuberculosis: Facts and falacies. *J. Res. Dis.*, 21: 377-388, 2000.
 84. Lacy C.F., Armstrong L.L., Goldman M.P., Lance L.L. (Eds): *Drug information handbook*, Lexi-Comp Hudson 11th Edition, Ohio, 2002-2003.
 85. Lauzardo M., Ashkin D.: Phthiisology at the dawn of the new century. *Chest*, 17: 1455-1473, 2000.
 86. Leuenberger P., Sonntag R.: *Drugs used in tuberculosis and leprosy*. Ed: Dukes M.N.G., *Meyler's side effects of drugs* 13th edition, s.880-902, s.860, s.2582, Elsevier, Amsterdam, 1996.
 87. Lyadova I., Yermeev V., Majorov K., Nikonenko B., Khaidukov S., Kondratieva T., Kobets N., Apt A.: An ex vivo study of T-lymphocytes recovered from the lungs of I/St mice infected with and susceptible to *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and Immunity*, 66: 4981-4988, 1998.
 88. MacNab M.F., Bohmar P.D., Seagar J.R.: Evaluation of the 3-drug combination Rifater versus 4-drug therapy in the ambulatory treatment of tuberculosis in Cape Town. *South. African. Med. J.*, 84: 339-342, 1994.
 89. McNeill L., Allen M., Estrada C., Cook P.: Pyrazinamide and rifampin vs

- isoniazid for the treatment of latent tuberculosis. *Chest*, 123: 102-106, 2003.
90. Miller L.G., Asch S.M., Yu E.I., Knowles L., Gelberg L., Davidson P.: A population based survey of tuberculosis symptoms: how typical are atypical presentations? *Clin. Inf. Dis.*, 30: 293-299, 2000.
 91. Minton J., Yogini J., Grosso A.: Treating drug resistant tuberculosis. *Pharmaceutical Journal*, 273: 422-444, 2004.
 92. Mishin V., Pavliuk A.S., Bela M.V., Koval'chuk L.V.: Cellular and intracellular markers of lymphocyte activation in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Probl. Tuberk.*, 4: 45:48, (Abst:), 1995.
 93. Montes-Santiago J., Gambon-Deza F., Pacheco Carracedo M., Cerda Mota T.: Cellular immune response in tuberculosis: analysis of T-lymphocytes and their subsets, B-lymphocytes and natural cytotoxic cells in different tuberculosis states and body fluids. *Rev. Clin. Esp.*, 196: 223-227, (Abst:), 1996.
 94. Moore R.D., Chaulk C.P., Griffiths R., Cavalcante S., Chaisson R.E.: Cost effectiveness of directly observed versus self-administered therapy for tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 154: 1013-1019, 1996.
 95. Morisky D.E., Mallotte C.K., Choi P., Davidson P., Rigler S., Sugland B., Langer M.: A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q*, 17(3): 253-267, 1990.
 96. Moshtaque A., Choudrey R., Choudrey J., Islam M.W., Islam A., Vaughan J.P.: Control of tuberculosis by community health workers in Bangladesh. *Lancet*, 350: 169-172, 1997.
 97. Mukherjee J.S., Rich M.L., Socci A.R., Joseph J.K., Viru F.A., Shin S.S., Furin J.J., Becerra M.C., Barry D.J., Kim J.Y., Bayona J., Farmer P., Smith-Fawzi M.C., Seung K.J.: Programmes and principles in treatment of multidrug resistant tuberculosis. *Lancet*, 363: 474-481, 2004.
 98. Nehaul L.K.: Tuberculosis. Ed: Walker R, Edwards C., *Clinical pharmacy and therapeutics*, 5th Edition, s.583-595, Churchill Livingstone, Edinburgh, 2003.
 99. New Tb vaccine trials begin. *Trends in Immunology* 23: 11, 2002.
 100. Nichols G., Pailer S.: Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 40: 475-485, 2000.
 101. Nuwaha F.: High compliance in an ambulatory tuberculosis treatment programme in a rural community of Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis*, 3(1): 79-81, 1999.

102. O'Brien R.J., Vernon A.A.: New tuberculosis drug development. How can we do better (editörlük). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157: 1705-1707, 1998.
103. Okuyan B.: Antitüberküloz ilaçların polimorf nüveli lökosit fonksiyonları üzerine in vitro etkisinin araştırılması, M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2004 (Danışman: Prof Dr. F.V. İzzettin).
104. Orme I.M., Anderson P., Boom W.H.: T-Cell response to Mycobacterium tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 167: 1481-1497, 1993.
105. Ormerod L.P.: DOT for Tuberculosis: Why, when, how and if? *Thorax*, 54 (Suppl 2.): S42-S45, 1999.
106. Pablos-Mendez A., Raviglione M.C., Laszlo A.: Global surveillance for antituberculosis drug resistance 1994-1997. *NEJM*, 338: 1641-1649, 1998.
107. Papastavros T., Dolovich L.R., Holbrook A., Whitehead L., Loeb M.: Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *CMAJ*, 167: 131-136, 2002.
108. Parfitt K.(Ed): Martindale, 32nd Edition s.26-27, s.219, Pharmaceutical Press, London, 1999.
109. Pekovic V., Mayanya H., Vjecha M.: Comparison of three composite compliance indices in a trial of self-administered preventative therapy for tuberculosis in HIV- infected Ugandan adults. *J. Clin. Epidemiol.*, 51: 597-607, 1998.
110. Perry S., Hovell M.F., Blumberg E., Berg J, Vera A, Sipan C., Kelley N., Moser K., Catanzaro A., Friedman L.: Urine testing to monitor adherence to TB preventive therapy. *J. Clin. Epidemiol.*, 55: 235-238, 2002.
111. Pilheu J.A., Da Sava M.C., Gonzales J., Rey D., Elias M.C., Ruppel M.C.: CD4 T-lymphocytopenia in severe pulmonary tuberculosis without evidence of human immunodeficiency virus infection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1: 422-426, 1997.
112. Pilheu J.A.: Tuberculosis 2000: problems and solutions. *Int. J. Tub. Dis.*, 2: 696-703, 1998.
113. Qin T.: NK cell activity and counts of T-lymphocyte subsets in pulmonary tuberculosis. *Zhonghua Jie He He Xi Za Zhi*, 13: 209, 254, (Abst.), 1990.
114. Rao S.N., Mookerjee A.L., Obasanjo O.O., Chaison R.E.: Errors in the treatment of tuberculosis in Baltimore. *Chest*, 117: 734-757, 2000.
115. Rastogi N., Gok K.S., Bryskier A., Devallois M.: In vitro activities of levofloxacin used alone and in combination with first and second line

- antituberculosis drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 40: 1610-1616, 1996.
116. Reisbeck K., Forsgren A., Henriksson A., Bredberg A.: Ciprofloxacin induces an immunomodulatory stress response in human T-lymphocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 42: 1923-1930, 1998.
 117. Rejeswari R., Balasubramanian R., Muniyandi M., Geetharamani S., Thresa X., Venkatesan P.: Socio-economic impact of tuberculosis on patients and family in India. *Int. J. Tub. Lung. Dis.*, 3 : 869-877, 1999.
 118. Rideout M., Menzies R.: Factors affecting compliance with preventive treatment for tuberculosis at Mistassini Lake, Quebec, Canada. *Clin. Invest. Med.*, 17: 31-36, 1994.
 119. Rifater for pulmonary tuberculosis. *Medical Sciences Bulletin No45*
 120. Saha B., Das G., Vohra H., Ganguly N.K., Mishra G.C.: Macrophage-T Cell interaction of experimental mycobacterial infection. Selective regulation of co-stimulatory molecules on mycobacterium-infected macrophages and its implication in the suppression of cell-mediated immune response. *Eur. J. Immunol.*, 24: 2618-2624, 1994.
 121. Saito H., Sato K., Tomioka H., Deiko S.: In vitro antimycobacterial activity of a new quinolone, levofloxacin (DR-3355). *Tubercle and Lung Disease*, 76: 377-380, 1995.
 122. Sbarbaro J., Blomberg B., Chaulet P.: Fixed dose combination formulations for tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*, 3(11) (Suppl): S286- S288, 1999.
 123. Schentag J.J., Scully B.E.: Quinolones. Ed: Lu V.L., Merigan T.C., Barriere S.L., *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. 875-901, Williams and Wilkins, Maryland, Baltimore, 1999.
 124. Schmock G.T., Michaud J., Guenette A.J.: Re-engineering an opportunity to advance clinical practice in a community hospital. *Am. J. Health. Sys. Pharm.*, 56: 1945-1949, 1999.
 125. Schraufnagel D.E., Stoner R., Whiting E., Snukst-Tarbeck G., Werhane M.J.: Testing for isoniazid: an evaluation of the Arkansas method. *Chest*, 98: 314-316, 1990.
 126. Schraufnagel D.E.: Tuberculosis treatment for the beginning of the next century. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 3: 651-662, 1999.
 127. Sell L., Finch F., Farrell M., Sheridan J., Strang S.: Directly observed treatment of tuberculosis. *BMJ*, 313: 45, 1996.

128. Sharbaro J.A., Sharbaro J.B.: Compliance and supervision of chemotherapy of tuberculosis. *Semin Respir Infect* 9(2): 120-127, (Abst:), 1994.
129. Shijubo N., Nakanishi F., Hirasawa M., Sigebara K., Sasaki H., Asakawa M., Suzuki A.: Phenotypic analysis in peripheral blood lymphocytes of patients with pulmonary tuberculosis. *Kekkaku*, 67:581-585, (Abst:), 1992.
130. Skinner H.B.: Acute pain management: new approaches. *Hospital Pharmacy Europe*, 16: 54-55, 2004.
131. Small P.M., Fujiwara P.I.: Management of tuberculosis in the United States. *NEJM*, 345: 189-200, 2001.
132. Smith R.P., Baltch A.L., Franke M.D., Michelson P.B., Bopp L.H.: Levofloxacin penetrates human monocytes and enhances intracellular killing of staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa. *J Antimicrob Chemother*, 45: 483-488, (Abst:), 2000.
133. Snider D.E., Castro K.G.: (editörlük) The global threat of drug resistant tuberculosis. *NEJM*, 1689-1690, 1998.
134. Stenger S., Mazzaccaro R.J., Uyemura K.: Differential effects of cytolytic T cell subsets on intracellular infection. *Infection Science*, 276: 1684-1687, 1997.
135. Stockley I.: Stockley's drug interactions. 6th Edition, Pharmaceutical Press London, 2002.
136. Strand L.M., Guerrero R.M., Nickman N.A., Morley P.C.: Integrated patient specific model of pharmacy practice. *Am J Hosp Pharm*, 47: 550-554, 1990.
137. Taha R.A., Kotsimbos T.C., Song Y.L., Menzies D., Hamid Q.: INF-gamma and IL-2 are increased in active compared with inactive tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 155: 1135-1139, (Abst:), 1997.
138. Tahaoğlu K., Kızkın O., Karagöz T., Tor M., Partal M., Sadoğlu T.: High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. *Tuberc Lung Dis*, 75(5): 324-328, (Abst:), 1994.
139. Tahaoğlu K., Törün T., Sevim T.: The treatment of multidrug resistant tuberculosis in Turkey. *NEJM*, 345:170-174, 2001.
140. Taylor H.G.: The tuberculosis epidemic and the pharmacist's role. *American Pharmacy*, 32: 577, 1992.
141. Tentori L., Graziana G., Porcelli S.A.: Rifampicin increases cytokine-induced expression of the CD1b molecule in a human peripheral blood monocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 42: 550-554, 1998.

142. Teo S.K.: Assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide (Rifater®) in the initial phase of chemotherapy in three 6 month regimens for smear positive pulmonary tuberculosis in a five year follow-up report. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 3: 126-132, 1999.
143. Tiemessen C.T., Shalekoff S., Meadows-Taylor S., Martin D.J.: Antituberculosis treatment: increasing evidence for drug effects on innate cellular immunity. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 8: 686-689, 2001.
144. Tobin M.: Tuberculosis, lung infections, interstitial lung disease, social issues and journalology in AJRCCM 2003. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 169: 288-300, 2004.
145. Tomioka H., Sato K., Araki T., Kajitani H., Kawachara S., Sakatani M.: Comparative in vitro antimicrobial activities of the newly synthesised quinolone HSR-903, sitafloxacin, gatifloxacin and levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43: 3001-3004, 1999.
146. Trovillian E., Murphy D., Mayfield J., Dorris., Traynor P., Fraser V.: Costs of implementing a tuberculosis control plan: a complete education module that uses a train-the-trainer concept. *Am J Infect Control*, 26(3): 258-262, 1998.
147. Tsao T.C.Y., Chen C-H., Hong J-H., Hsieh M-J., Tsao K-C., Lee C-H.: Shifts of T4/T8 lymphocytes from BAL fluid and peripheral blood buy clinical grade in patients with pulmonary tuberculosis. *Chest*, 122: 1285-1291, 2002.
148. Tsao T.C.Y., Tsao K.C., Lin M.C., Huang C.C., Yang C.T., Liao S.K., Chang K.S.: Increased absolute number but not proportion of gamma/delta T-lymphocytes in the bronchoalveolar fluid of patients with active pulmonary tuberculosis. *Tuber. Lung. Dis.*, 79: 215-220, (Abst.), 1999.
149. Turnacılar M.: Tip 2 diyabet hastalarına farmasötik bakım uygulanması: hasta eğitim ve izlemi, M.Ü. Sağlık Bilimleri Estitütü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2004 (Danışmanlar: Prof. Dr. F.V. İzzettin, Yrd.Doç.Dr. M. Sancar).
150. USPDI: Drug information for the health care professional, 15th Edition, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, Maryland, 1995.
151. Van den Broek P.J.: Antimicrobial drugs, microorganisms and phagocytes. *Rev Infect Dis* 11(2): 213-214, 1989.
152. Vazifeh D., Bryskier A., Labro M.T.: Mechanism underlying levofloxacin uptake by human polymorphonuclear neutrophils. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43: 246-252, 1999.

153. Volmink J., Matchaba P., Garner P.: Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet*, 355: 1345-1350, 2000.
154. Walker R.: Medication adherence. Ed: Barber N., Willson A., *Clinical pharmacy survival guide*, 111-116, Churchill Livingstone, London, 1999.
155. Walker R.C.: The Flouroquinolones. *Mayo Clin. Prac.*, 74: 1030-1037, 1999.
156. Ward E.S.: Tuberculosis. Ed: Koda-Kimble M.A., Young L.Y., *Applied Therapeutics*, 5th Edition, s. 39-2 –39-13, Applied Therapeutics Inc, Vancouver, 1993.
157. Weis S.E., Foreman B., Matty K.J.: Treatment cost of directly observed therapy and traditional therapy for *Mycobacterium tuberculosis* : a comparative analysis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 3: 976-984, 1999.
158. Whallen C., Horsburgh C. R., Hom D., Lahart C., Simberkoff M., Ellner J: Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 151: 129-135, 1995.
159. Wilkinson R.J., Vordermeier H.M., Wikinson K.A.: Peptide specific T cell response to *Mycobacterium tuberculosis*: clinical spectrum, compartmentalization and effect of chemotherapy. *J. Infect. Dis.*, 178: 760-768, 1998.
160. Wong C.K.: Compliance with tuberculosis treatment in Hualien aborigines. *J Formos Med Assoc*, 94 (suppl 1): S34-S38, (Abst:), 1995.
161. Wood A., Wichitia K.S.: What you should know about tobacco, s.102, the Wichitia Publishing Co., 1944.
162. Yew W.W., Chan C.K., Chau C.H.: Outcomes of patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/ levofloxacin containing regimens. *Chest*, 117: 744-751, 2000.
163. Yew W.W., Chan C.K., Leung CC., Chau C.H., Tam C.M., Wong P.C., Lee J.: Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug resistant tuberculosis. *Chest*, 124: 1476-1481, 2003.
164. Yew W.W., Kwan S.Y., Ma W.K., Khin M.A., Chau P.Y.: In vitro activity of ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 26: 227-236, 1990.
165. Yew W.W.: Therapeutic drug monitoring in antituberculosis chemotherapy: clinical perspectives. *Clinical Chimica. Acta.*, 313: 31-36, 2001.
166. Yıldız P., Kadakal F., Tütüncü Y., Deniz G., Gürel N., Adın S., Yılmaz V.: Natural killer cells activity in multidrug resistant pulmonary tuberculosis.

Respiration, 68: 590-594, 2001.

167. Zarakolu P., Ünal S.: Levofloksasin. The (Turkish) Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 4 (Suppl.): 1-19, 1999.
168. Zeind C.S., Gourley G.K., Chandler-Toufieli D.M.: Tuberculosis. Ed: Herfindal E.T., Gourley D.R., Textbook of therapeutics 7th edition, 1427-1450, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 2000.
169. Zwarentstein M., Sheeman J.H., Vundule S., Lombard C.J., Tatley M.: Randomized controlled trials of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. Lancet, 352: 1340-1343, 1998.



10. ÖZGEÇMİŞ

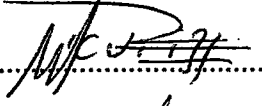
25.09.1959 tarihinde İskoçya'nın başkenti olan Edinbug'da doğdum. İlk ve orta öğretimimi Ayrshire ve Edinburg'da tamamladım. Lise öğretimimi Glasgow'da tamamladıktan sonra 1976 yılında Strathclyde Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde yüksek öğrenimime başladım. 1980 yılında mezun olduktan sonra eczane eczacısı olarak İskoçya'nın değişik yerlerinde mesleğimi uyguladım. 1988 yılında Londra'da International House'un verdiği İngilizce Öğretmenliği Eğitim Kursuna katıldım. 1989 yılında Türkiye'ye geldim ve 1994 yılına kadar İngilizce öğretmeni olarak çalıştım. 1994 yılında memleketime dönüp Strathclyde Üniversitesi Klinik Eczacılık Bilim Dalı'nda yüksek lisans programına başladım. Mezun olduktan sonra Türkiye'ye dönerek Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde sözleşmeli öğretim görevlisi olarak görevlendirildim. 1999 yılından beri Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Bilim Dalı'nda doktora programını devam ettirmekteyim.

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

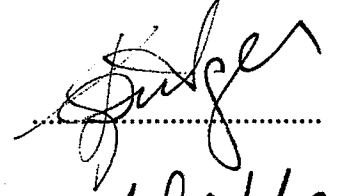
Doktora öğrencisi Philip CLARK'ın, çalışması jürimiz tarafından Farmakoloji (Klinik Farmasi) Anabilim Dalı Doktora tezi olarak uygun görülmüştür.

İMZA

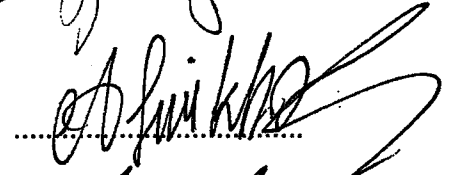
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Fikret Vehbi İZZETTİN
Üniversitesi : Marmara



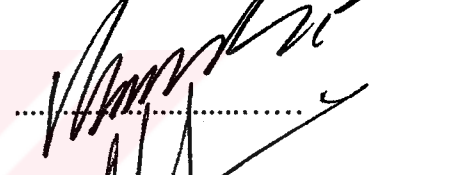
Üye : Prof.Dr. Gül DÜLGER
Üniversitesi : Marmara



Üye : Prof.Dr.Adile ÇEVİKBAŞ
Üniversitesi : Marmara



Üye : Doç.Dr.Turan KARAGÖZ
Üniversitesi : Süreyyapaşa Eğt.Hast.

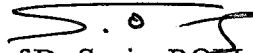


Üye : Yrd.Doç.Dr.Mesut SANCAR
Üniversitesi : Marmara



ONAY

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 21 / 3 / 2005 tarih ve 01 sayılı kararıyla onaylanmıştır.


Prof.Dr.Sevim ROLLAS
Müdür