

Tüberkülozdan Korunma

Göksel Kıter¹, Eyüp Sabri Uçan²

¹ Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İnciraltı, İzmir

ÖZET

Tüberkülozdan korunmada, tüberkülozlu hastaların etkin biçimde tedavisi, bulaşmanın önlenmesi, BCG aşılması ve ilaçla koruma yöntemleri kullanılmaktadır. Yazımızın kapsamına tüberkülozlu hastaların tedavisi dışındaki yöntemler alınmıştır. BCG aşısı, üzerinde en çok tartışılan uygulamalardandır ve ülkemizde rutin olarak uygulanmaktadır. İlaçla korumanın (kemoprofilaksi) önerildiği risk grupları ve bu gruplarda tüberküloz gelişme sıklığı üzerindeki araştırmalar sürmektedir. Son zamanlarda tüberkülozun sağlık çalışanlarının bir meslek hastalığı sayılması görüşü yaygınlaşmaktadır ve hastanelerde alınması gereken korunma önlemleri sıkça tartışılır olmuştur. Yazımızda da, çeşitli korunma yöntemlerinin endikasyonları, uygulama yolları, etkinlik ve güvenilirlikleri değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Tüberküloz, korunma, BCG aşısı, kemoprofilaksi, sağlık çalışanları

Toraks Dergisi, 2001;2(1):85-90

ABSTRACT

Prevention of Tuberculosis

The effective treatment of tuberculosis prevention against contagious nature of disease, BCG vaccination and chemoprophylaxis are the methods commonly used for prevention of tuberculosis. This article deals with these issues excluding treatment. Although the BCG is the most discussed vaccine all around the world, it is still in routine application in our country. The risk groups which chemoprophylaxis is recommended and the prevalence of tuberculosis in these groups are the hot topics for investigation. According to a recent approach, tuberculosis is an occupational disease among health care workers and prevention from nosocomial infection has become more important. In our article, the indications, applications, effectiveness and safety of these methods are evaluated in detail.

Key words: Tuberculosis, prevention, BCG vaccine, chemoprophylaxis, health-care workers

GİRİŞ

Tüberküloz, özellikle tüberkülozdan korunma, toplum sağlığını ilgilendiren önemli bir konudur. Tüberküloz basiliyle karşılaşma sonucu gelişen infeksiyon, vücut direncinin düştüğü durumlarda aktif hastalık gelişimine yol açar. İnfeksiyon gelişiminin önlenmesi birincil koruma, aktif hastalığa dönüşümün önlenmesi de ikincil korumadır. Tüberkülozdan korunma amacıyla üç temel yöntem kullanılmaktadır. Bunlar:

1. Tüberkülozlu hastaların etkin şekilde tedavisi. Tedavinin ikinci haftasından itibaren balgamdaki basil sayısı loga-

ritmik olarak azalır ve öksürük yakınması da seyrekleşerek ortadan kalkar. Her ikisi de bulaştırıcılık açısından çok önemli faktörlerdir. Hastaları tedavi etmekle çevrelerinde yaşayanları tüberkülozdan korumuş oluruz. Tüberkülozda tedavi konusu bu yazının kapsamı dışında tutulmuştur.

2. Henüz infekte olmamış çocukluk yaş grubundaki bireylerin BCG aşısı ile korunması. Toplumumuzda tüberküloz infeksiyonu insidansı yüksek olduğu için önem taşıyan bu yöntem, aynı zamanda en çok tartışılan yöntemdir.
3. Tüberküloz basiliyle karşılaşmış, yani infekte olmuş, fakat hastalanmamış bireylerden hastalık gelişme riski yüksek olanlarda ilaçla koruma. Genellikle "İzoniya-zid" in kullanıldığı bu uygulama kemoprofilaksi ya da la-

Yazışma adresi: Prof. Dr. Eyüp Sabri Uçan
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İnciraltı-İzmir
Tel: (0232) 278 33 73

tent infeksiyonun tedavisi olarak adlandırılır.
BCG AŞISI

Diğer aşılarda karşılaştırıldığında, BCG aşısıyla aşılanan çok daha fazla sayıda kişi bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün istatistiklerine göre, 1990 yılında doğan çocukların %85'ine, yaşamlarının ilk yılında BCG aşısı uygulanmıştır [1]. BCG aşısının, üzerinde en çok araştırma yapılan, en çok tartışılan aşı olmasının nedeni yalnızca bu değildir. Çeşitli ülkelerin aşı politikalarını belirlerken dayandıkları araştırmaların sonuçları birbiriyle çelişebilmektedir. Bazı ülkeler halen rutin BCG aşısı uygulamasını sürdürürken, tüberküloz infeksiyonu oranı çok düşük olan bazı ülkeler ulusal aşılama programını bırakıp yalnızca yüksek riskli grupları aşılamaktadır.

BCG, yani Bacille Calmette-Guérin, tüberküloz basilinin bütün yapısal özelliklerini taşıyan, ancak hastalık oluşturma yeteneği yok edilmiş bir Mycobacterium bovis suşudur. Virülansı düşük, canlı bir aşıdır. BCG aşısı bu süştan geliştirilmiştir. İnsanda ilk uygulama tarihi olan 1921'den beri zaman zaman karalanmış, zaman zaman da "itibarını yitir" edilmiştir. BCG aşısıyla ilgili çalışmalar 1930'larda başlamışken, temel çalışmalar 1950'lerde yapılmıştır [1]. Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de gerçekleştirilen bu çalışmaların sonuçları, aşının etkinliği (koruyuculuğu) ve güvenirliliği konularında farklı yorumlar getirmiştir.

Koruyuculuk oranlarındaki farklılıklardan, kullanılan aşılarda suşları, çalışma yöntemleri, tüberkülozun doğal seyri ve çalışma bölgesindeki atipik mikobakterilerdeki farklılıklar sorumlu tutulmaktadır. Sonuçta, geniş kapsamlı çalışmalar, BCG aşısının etkinliği için %0-80 arasında değerler vermektedir [1-6].

Ülkelerin aşı politikaları arasında farklılıklar söz konusudur. Tüberküloz infeksiyonu prevalansı düşük olan Hollanda, Amerika Birleşik Devletleri, Finlandiya, İsveç, İsviçre gibi ülkelerde BCG aşısı rutin uygulamadan kalkmıştır. Bu ülkeler, bir kişiyi tüberkülozdan korumak için 10 000'in üzerinde kişinin aşılanması gibi bir duruma gelmişler ve tüberkülozla savaşta, olgu bulma ve bulunan olguları yeterli tedavi edebilme çalışmalarına ağırlık vermeye başlamışlardır. Bu durumda, önemli bir tarama aracı olan tüberkülin (PPD) deri testinin yorumunu etkileyecek bir uygulama olan BCG aşılamasından vazgeçmişlerdir. Sonuçta, BCG aşılaması ancak yüksek riskli gruplarda önerilmekte ve bu grupların en doğru biçimde belirlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır [1,4].

Türkiye bu noktadan uzaktır. Tüberküloza Karşı Uluslararası Birliğin (IUATLD), BCG aşısının rutin uygulamadan kaldırılabilmesi için bildirdiği kriterler, neden böyle olduğunu daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. Genel değerlendirmeler içinde, ülkenin iyi işleyen bir "Tüberküloz kontrol programının" olması ve en az son beş yıla ait güvenilir bir bildirim sisteminin olması yer alırken, sözü geçen kriterler şunlardır [6]:

berkülozlu hasta bildirim oranının ortalama 100 000'de 5 ve daha az olması (3 milyon nüfuslu İzmir ilini düşünecek olursak, yılda en fazla 150 yeni hasta bulunmalı oysa yalnızca bir Verem Savaş Dispanseri'nde yılda 180-190 yeni hasta dosyası açılabilir. Gelişmekte olan bir ülke olarak da hastalarımızın ancak %55'inden haberdar olduğumuz düşünüldüğünde bu sayı daha da artacaktır).

2. Son 5 yılda, 5 yaş altı çocuklardaki tüberküloz menenjitli hasta oranının yıllık 10 milyonda 1'den az olması (Tüm Türkiye'de yılda yalnızca 6 tüberküloz menenjit görülmesi gerekir ki daha fazla bir sayıya ulaşıldığını öngörmek yanlış olmayacaktır).
3. Yıllık ortalama tüberküloz infeksiyonu riskinin %0.1 ve daha az olması (Türkiye için bu rakam 1988 yılında, 0-6 yaş grubunda %0.81'dir [7]).

Bu koşulların sağlanamadığı ülkemizde, BCG aşısı uygulamasını sürdürmemiz kaçınılmazdır. Kaldı ki, BCG aşısı yapılanlarda, özellikle 0-1 yaş grubunda milier tüberküloz ve tüberküloz menenjit gibi ağır formlar çok seyrek görülmektedir. Ayrıca tüberküloz menenjit gelişen çocuklarda hastalığın ağır seyretmemesinde ve tedaviye iyi yanıt alınmasında BCG aşısının rolü vurgulanmaktadır [1,2,4].

BCG aşısının etki mekanizması: BCG aşısı, virülan basilin oluşturduğu infeksiyondaki gibi T lenfositleri ve makrofajları aktive ederek tüberküloza karşı savunmada immün yanıt mekanizmasını geliştirir [1,4]. Hangi tip T hücrelerinin ve hangi mediyatörlerin rol oynadığı henüz bilinmemektedir. BCG aşısı yapılan kişiler dışarıdan basil alabilirler yani ekzojen reinfeksiyona açıktırlar. Fakat, dışarıdan alınan virülan basiller de, aşının oluşturduğu immün yanıtı uyatarak bu basilleri akciğerlerde sınırlar [4].

BCG aşısının uygulanma yaşı: Tüberküloz Danışma Kurulu'nun 1996'daki kararı, yenidoğanın aşılanması yönündedir [8]. Çevresel atipik ve tipik mikobakterilerle karşılaşmadan yapılan aşılamaların daha etkili olacağı düşünülmektedir. Günümüzdeki uygulama önerisi, 2 ayını dolduran bebeklerin difteri, boğmaca, tetanoz karma aşısı ile eşzamanlı aşılanmasıdır. Daha küçük bebeklere aşı yapılması, teknik açıdan zor olması, komplikasyon gelişme oranının yüksekliği ve immün yanıt gelişiminin düşük düzeyde kalması nedeniyle önerilmemektedir [9]. Aşının koruyuculuğu zamanla azaldığından ilkökul birinci sınıfta (6-7 yaş) BCG aşısı yinelenir. Erişkin yaşta aşının koruyuculuğu düşüktür [2] ve tüberküloz prevalansı yüksek bir ülkede, okul dönemiyle birlikte çevreden tüberküloz basili alarak infekte olma olasılığı yükseldiği için başka BCG aşısı uygulanmamaktadır [9].

İlk 6 ayda BCG aşısı doğrudan uygulanırken, daha sonraki aylarda tüberkülin deri testi yapılarak test sonucu negatif bulunan çocuklar aşılanır [2,7,9]. Bu süre, çalışılan top-

lumun özelliklerine göre uzatılabilir. Amaç, infekte olmuş bireyleri aşılammamaktır. Tüberkülin deri testi pozitif olan kişilerin aşılması bir yarar sağlamayacağı gibi, aşının uygulandığı yerde erken reaksiyon gelişebileceğinden önerilmez. Ayrıca, tüberkülin deri testi pozitif bulunan çocukların ve yakın temasta olanların tüberküloz yönünden araştırılması yeni olgu saptama yöntemlerinden birisidir; BCG aşısı öncesinde yapılması yararlıdır. Yine de, tüberkülin solüsyonu yeterli miktarda bulunamazsa ve testin sonucunu değerlendirmek için gereken 72 saat sonunda çocuklara ulaşılamayacaksa, nelerin göze alındığı bilinerek BCG aşısı doğrudan uygulanabilir. Hatta doğrudan BCG aşısı uygulamasının her zaman yapılabileceğini belirten yazarlar da vardır [4].

Tüberküloz Danışma Kurulu kararı ile BCG aşısının 3. ve 4. dozları uygulamadan kaldırılmıştır [8]. Rapel BCG aşısının koruyuculuğunun tartışmaya açık, ayrıca 3. ve 4. doz aşılama oranının %10'ların altında olduğunun birçok çalışmada gösterilmiş olması, bu kararda etkili olmuştur [10-13].

BCG aşısının dozu ve uygulanması: Bir yaş altında 0.05cc, bir yaş üzerinde 0.1cc olarak uygulanmalıdır. Aşı, deri içine verilir [3,9]. Deri altına verildiğinde doku zararlanmasının çok fazla olduğu görülerek bu yol seçilmiştir. Doz arttıkça lokal reaksiyonun arttığı bildirilmektedir [3]. Uygulama yeri olarak sol omuz deltoid kası üzerinin kullanılması aşı izi aranırken kolaylık sağlamaktadır.

Deri içine yapılan enjeksiyon yerinde oluşan 7-8 mm çapındaki papül yarım saatte kaybolur. Üç-dört hafta sonra aşı yerinde bir nodül oluşur. Nodül kızarır, 6. haftaya doğru akmaya başlar, 8. haftada kabuk bağlar ve birkaç hafta sonra bu kabuk yerini yara izine bırakır.

BCG aşısı, diğer aşılarda birlikte aynı zamanda uygulanabilir. Yine de, bazı yazarlar, virüs aşılardan yalnızca polio aşısının BCG aşısıyla eşzamanlı uygulanabileceğini, canlı aşılarda arasında en az 1 ay olması gerektiğini bildirmektedirler [8,14].

BCG aşısının özellikleri: Ülkemizde kuru toz aşı kullanılmaktadır. Sulandırılmadan, oda sıcaklığında bir ay, buzdolabında +2 ile +8°C'de 1-2 yıl etkinliğini korur. Isıya ve ışığa karşı çok dayanıksızdır. Sulandırıldıktan sonra 6 saat içinde kullanılması gerekir. Yalnızca kendi sulandırıcısı kullanılmmalıdır. Sulandırılmış aşı, buzlukta ya da buzdolabının kapağında saklanmamalıdır. Uygun koşullarda saklanmayan aşılarda etkinliği azalır [3,9].

BCG aşısının komplikasyonları: BCG aşısının güvenilirliği yüksektir. Aşıdan sonra görülen komplikasyonlar, aşının dozuna, aşılama yeri ve derinliğine, aşılama kişinin yaşına, bağışıklık sisteminin özelliğine bağlı olarak gelişmektedir [2,3]. Deri altına uygulanması derin ülserlere [1] ve deri altı apselerine [3] yol açabilir. Ciddi komplikasyon oranı

çok düşüktür [1-3,5,9]. Osteomyelit, yaygın BCG infeksiyonundan ölüm her bir milyon dozda bir gibi düşük bir oranda görülür [2]. Sistemik BCG infeksiyonu hemen her zaman bağışıklık yetersizliği bulunan çocuklarda görülür [3]. Bağışıklık sistemi normal çocuklarda gelişen osteomyelit ve menenjit komplikasyonları tedavi edilebilir özellikte, ölümcül olmayan komplikasyonlardır [3].

BCG aşısının uygulama yerinde erken (1-3 günde) reaksiyon gelişmesi ve süpürasyon olması, kişinin daha önce tüberküloz basiliyle karşılaşmış, yani tüberkülin deri testinin pozitif olduğunu düşündürür ve bu yönde değerlendirme yapılır.

Aşı sonrası gelişen komplikasyonlar, uzamış (3 aydan uzun) ülserasyon ve aşıdan 2-4 ay sonra, seyrek olarak da 8-12 ay sonra, gelişen servikal ve/veya aksiller lenfadenittir [2,3,5,9]. Bu yan etkiler, aşılarda %1-10'unda görülmektedir [2]. Lenfadenitler için önceleri koruyucu ya da tam tedavi ve cerrahi olarak çıkarma önerilmişse de, bugün kabul gören yaklaşım fluktuasyon vermeyen lenf nodlarında tedavisiz izlem, fluktuasyon verenlerde ise iğne aspirasyonu ile drenajdır [9,14]. Yine, uzamış ülserasyonlarda da lokal ya da sistemik bir tedaviye gerek yoktur; yalnızca süperinfeksiyondan korunmalıdır.

BCG aşısının yapılmaması gereken durumlar: BCG aşısının ateşli hastalığı olanlara, kızamık salgını sırasında önceden kızamık aşısı yapılmamış olanlara, bağışıklık yetersizliği olanlara (lösemi, lenfoma, steroid ve bağışıklık sistemini baskılayıcı kullanımı, radyoterapi), HIV pozitiflere (1 yaş altındaki HIV (+) asemptomatik bebeklerde uygulanması önerilmekte), AIDS'lilere, tüberküloz geçirenlere, prematürelere (3 kg'a ulaşınca aşılanır), deri hastalığı olanlara (egzema gibi) ve fetüse zararlı etkisi olduğu gösterilmemişse de gebelere yapılması önerilmemektedir [9,15].

LATENT TÜBERKÜLOZ İNFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ: İLAÇLA KORUMA (KEMOPROFİLAKSİ)

Aktif tüberkülozlu bir hasta çevresindeki 20 sağlıklı kişiyi infekte etmektedir. Bu risk, kaynak olgunun bulaştırıcılık özelliklerine, temas edenin vücut direncine, temasın yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak gelişmektedir. Basil saçan bir tüberküloz hastasıyla temas eden normal, sağlıklı bir kişi için sessiz infeksiyon olasılığı %95, iki yıl içinde aktif tüberküloz gelişme olasılığı %5'tir. Sessiz infeksiyon gelişenlerin %5'i yaşamlarının geri kalan bölümünde tüberküloz hastası olmaktadır (yaşam boyu toplam risk %10). Dünya nüfusunun 1/3'ünün, Türkiye nüfusunun 1/4'ünün tüberküloz basiliyle infekte olduğu ve aktif olguların büyük bir kısmının bu infeksiyon havuzundan çıktığı bilindiğine göre tüberkülozla savaşta infekte kişilere yaklaşım önemlidir.

İnfekte olduktan sonra hastalanma riski yüksek olan grupların belirlenmesi bu yaklaşımda temeldir. Çeşitli kaynaklarda, genelde birbiriyle uyumlu listeler verilmektedir.

Bazı faktörlerle ilişkili görece risk oranları şöyledir:

Ek risk faktörü yok	1
Yaş <5 veya >60	3-5
Yeni infekte olmak (<2 yıl)	15
İyatrojenik immünsupresyon	4-16
HIV pozitiflik	113
AIDS	170

Şimdilik ülkemiz için öncelikli bir sorun olmasa da HIV enfeksiyonu, tüberküloz basiliyle infekte kişilerde aktif akciğer tüberkülozu gelişmesi açısından çok önemli bir risk faktörüdür. Hem tüberkülin testi pozitif HIV infekte kişiler, hem de tüberkülin testi negatif olan, fakat tüberküloz hastasıyla yakın teması olan kişiler ilaçla koruma için adaydır. Bu durumlarda tedavi süresi 12 ay olarak önerilmektedir [2,16].

Intravenöz ilaç bağımlılığı da birçok kaynaktan bir risk faktörü olarak belirtilmektedir. Bu grupta tüberküloz hastalığının prevalansı, enfeksiyon prevalansı ve HIV pozitiflik oranı yüksektir.

Sekel tüberkülozlu kişiler, aktif tüberküloz gelişmesi açısından yüksek risk taşırlar. Akciğer grafilerinde, eskiden geçirilmiş tüberkülozu düşündüren fibrotik, stabil lezyonlar izlenen, tüberkülin pozitif kişiler için yıllık tüberküloz insidansı IUATLD tarafından %0.3 olarak bildirilmiştir. Daha önceki bir çalışmada bu oran %1.36 olarak verilmektedir [16]. Sekel lezyonlular için böylesi farklı oranlar, izlem anında lezyonların var olma sürelerinin ve boyutlarının farklılığına bağlı olabilir. Radyolojik olarak sekel ve stabil lezyonları olanlara yurt dışı kaynaklarda ilaçla koruma önerilmektedir, hatta süreyi 12 ay olarak öneren yazarlar bulunmaktadır [2]. Bu önerinin ülkemiz için geçerliliği tartışmaya açıktır.

Eşlik eden bazı tıbbi durumlar, infekte kişilerde tüberküloz hastalığının gelişme riskini artırmaktadır. Bu durumların bilinmesi tüberküloza karşı koruyucu önlemlerin alınması için gereklidir. Bazı hastalıklar için tüberküloz gelişmesine ait görece risk oranları bildirilmiştir [16]:

Silikozis	30
Diabetes mellitus	2-3.6
Son dönem böbrek hastalığı	10-15

Söz konusu diğer durumlar yüksek doz kortikosteroid tedavisi (genellikle 3 haftadan daha uzun süre, 15 mg/gün ve üzerinde metil prednizolona eşdeğer dozda), Hodgkin hastalığı ve malign lenfomalar, lösemiler, baş-boyun kanserleri, malnütrisyon, gastrektomi, jejunioleal bypass ve alkolizmdir. Bu tip hastalarda tüberkülin testi pozitif bulunduğu ilaçla koruma uygulanması, aktif tüberküloz gelişme

riskini azaltacaktır [2,14,16].

Kaynak olgunun bulaştırıcılığını artıran durumlar da dikkate alınmalıdır. Akciğer -özellikle de kaviteli akciğer- ve larinks tüberkülozunda, balgam ARB pozitifliğinde, öksürük yakınmasının varlığında, tedavi olmayan ya da 2 haftadan kısa süredir tedavi gören hastalarda bulaştırıcılık fazladır. Bu hastaların çevrelerinde yaşayan kişilerin infekte olma riski yüksektir.

Yakın temasta olan kişilerin taranması tüberküloz kontrol programının uygulamalarından biridir [2,8,9,17]. Kimlerin yakın teması sayılacağı konusunda çalışmalar bulunmaktadır. Basil çıkaran tüberkülozlu bir hastayla temasın yoğunluğuna ve şekline göre enfeksiyon gelişme riski farklılığını çok iyi ortaya koyan bir çalışma, birçok yazıda kaynak gösterilmektedir. Bu çalışmada ev içi temasın bulaşmadaki önemi vurgulanmaktadır [18].

Ev içi temasta	%20
Yakın arkadaşlıkta	%3.7
İş arkadaşlığında	%0.3

ABD’de U.S. Public Health Service’in yaptığı bir araştırmada ev içi temasta ilk yıl içinde %0.6, 10 yıllık izlem döneminde %1.5 aktif tüberküloz gelişme riski saptanmıştır.

İngiltere’de British Thoracic Society, ev içi temasta ilk 2 yılda aktif tüberküloz gelişme oranını %3.5 olarak bildirmektedir. Londra’da yapılan bir araştırmanın sonucuna göre 7 yıllık izlem süresi içinde bu oran %9’a çıkmaktadır [16,18].

Tüberküloz enfeksiyonu gelişmesi yönünden yüksek risk taşıyan kişilerde, tüberkülin testi negatifken koruma uygulanması birincil ilaçla koruma (primer kemoprofilaksi) olarak adlandırılır.

Ev içinde temasta olan kişilerde akciğer radyogramı çekilerek aktif akciğer tüberkülozu dışlandıktan sonra, temas edenin yaşına ve tüberkülin testine bakılmaksızın ilaçla korumaya alınması, yaşlı hastalarda ayrıca risk-yarar oranının göz önünde bulundurulması önerilmektedir [2]. Tüberküloz kontrol programını mükemmel uygulayan, enfeksiyon insidansları çok düşük ülkeler için bu uygulama geçerlidir. Verem Savaş Daire Başkanlığı’nın son rehberinde, 15 yaş altında tüberküloz enfeksiyonu gelişme riskinin artması nedeniyle, yalnızca bu yaş grubundaki temaslılar ilaçla koruma adayı kabul edilmektedir [8]. Sonuç olarak, korunması gereken 15 yaş altı gençlerdir. Bu genç nüfusta ev içi temas durumunda kemoprofilaksi özenle uygulanmalıdır. Başlangıçta tüberkülin testi pozitif olan olgularda 6 ay izoniyazid verilirken, negatiflerde 3 aylık tedavi sonunda tüberkülin testi yinelenmeli, pozitifse 3 ay daha izoniyazid, negatifse BCG aşısı uygulanmalıdır.

Basil pozitif, yani aktif akciğer tüberkülozlu bir annenin

bebeği, tüberkülin testi negatif olsa da ilaçla korumaya alınır. Üç ay sonra yinelenen testin sonucu negatife ve anne artık basil çıkarmıyorsa bebeğin ilaçla koruması sonlandırılıp BCG aşısı yapılır. Ancak, bebeğin kontrol tüberkülin testi pozitif bulunursa ilaçla koruma 6 aya tamamlanır [2].

İzoniiazid (INH, H) ile koruyucu tedavi: INH yaklaşık 50 yıldan beri bu amaçla kullanılmaktadır. Tüberküloz basiliyle infekte olmuş kişilerde henüz hastalık gelişmemişken uygulanan INH koruyucu tedavisi ikincil ilaçla korumadır (sekonder kemoprofilaksi); göreceli olarak az sayıdaki basilleri yok ederek etki gösterir. Böylece lenfohematojen yayılım önlenir ve yayılmış olan basillerin oluşturduğu odaklar yok edilir. Basil sayısı az olduğu için INH'ye dirençli suşların ortaya çıkması olasılığı çok düşüktür.

Bir derlemede 20 kontrollü çalışma ile 900 000 kişilik bir deneyim değerlendirilmiş, INH'nin koruyuculuğunun %60 olduğu saptanmıştır. Düzenli kullanım ve çok dikkatli bir izleme bu oranın %90'a çıktığı belirlenmiştir [16]. Hiçbir yakınması olmayan, hele pediatrik yaş grubunda olan kişilerin uzun bir süre koruma amaçlı ilaç kullanması, yan etki gelişme riski de göz önünde bulundurulduğunda, koruyucu tedaviye uyumu azaltmaktadır. Böylece koruyucu etkinliğin düştüğü bildirilmektedir [19].

Önerilen günlük doz çocuklarda 10 mg/kg (erişkin dozu aşmamak koşuluyla), erişkinlerde 300 mg'dır. Süre olarak, 6 ile 12 aylık sürelerde uygulamalar söz konusudur [2,8,9,14]. Sekel akciğer tüberkülozu olan kişilerde yapılan bir çalışmada, INH koruyucu tedavisinin aktif tüberküloz gelişme olasılığını azalttığı ve bu azalmanın tedavinin sonlandırılmasından sonra yaşam boyu sürdüğü belirtilmektedir. Bu grupta önerilen süre 12 aydır [2]. On iki aylık INH uygulamasında risk azalması %69 iken, 6 aylıkta %65, 3 aylıkta %21'dir [18].

INH ile koruyucu tedavi sırasında hafif ve geçici baş ağrıları, bulantı, baş dönmesi gibi ilacı bırakmayı gerektirmeyen yan etkiler ortaya çıkabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselmeler %10-20 oranında görülebilmektedir ve genellikle tedavinin kesilmesine neden olmaz. Ancak, klinik hepatit gelişmesi ve transaminazların normal değerlerin üst sınırının 5 katından fazla yükselmeleri durumunda ilaç kesilir ve değerler normale dönünce yeniden başlanır. Tedavi genellikle sorunsuz olarak tamamlanır. 1972'de ölümcül karaciğer toksisitesi oranının %0.06 olduğu belirlenmiştir. INH güvenilirliği yüksek bir ilaçtır. Koruyucu tedaviye başlamadan önce ileri yaş (>35), kronik karaciğer hastalığı ve alkolizm gibi toksik hepatit gelişimini kolaylaştıracak faktörlerin araştırılması gerekir [2,20,21]. Bu durumlardaki kişilerin yakın izlemde tutulması ve koruyucu tedavi başlanan herkesin yan etkiler konusunda bilgilendirilmesiyse ölümle sonuçlanabilecek olaylardan kaçınılabılır.

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), latent tüberküloz enfeksiyonunun tedavisinde, kanıta dayalı tıp verilerine dayanarak 9 ay INH veya 2 ay rifampisin + pirazinamid veya 4 ay rifampisin önermektedir. Çocuklardaki latent tüberküloz enfeksiyonunun tedavisinde ise 9 ay INH tek seçenek olarak sunulmuştur. Gebelerde koruyucu amaçla rifampisin kullanımından kaçınılması; 35 yaş üzerinde ise INH hepatotoksitesine dikkat edilmesi gerektiği özenle vurgulanmıştır [22].

Ülkemizdeki direnç sorunu ve tedaviye uyum sorunları göz önüne alındığında, rifampisinin korunması gerektiği ve latent enfeksiyonun tedavisinde rifampisinsiz seçeneklerin değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız.

ÖZELLİKLİ OLGULAR VE İLAÇLI KORUMA

HIV pozitif olgularda ilaçla koruyucu tedavi bir miktar farklılıklar içerir. Tüberkülin deri testinin pozitif kabul edilmesi için 5 mm'nin üzerinde endurasyon (sertlik) ölçülmesi yeterlidir. Bu olgularda INH 12 ay süreyle verilir. HIV pozitif olgularda INH'ye pridoksin eklenmesi önerilmektedir [23].

Tüberküloz enfeksiyonunun INH'ye dirençli basillerle oluştuğu biliniyorsa koruyucu tedavi rifampisin ile uygulanabilir [2,24]. Rifampisin ile etambutolün 12 ay verilmesi [17], ayrıca rifampisin pirazinamid ile bir arada verilmesi de önerilmektedir [25].

Kaynak olgunun çok ilaca dirençli tüberküloz hastası olması, temas edenlerde seçilecek koruma yöntemi açısından sorun yaratmaktadır. Bu durumda, koruyucu tedavi olarak basilin duyarlı olduğu bilinen pirazinamid-etambutol ya da pirazinamid-kinolon kombinasyonlarından birinin 6 ay süreyle verilmesi önerilmektedir [2,21,27,28]. Kaynak olgunun bulaştırıcılığı, temasın yakınlığı ve temas ortamında duyarlı basil ile hastalanmış başka tüberkülozuların varlığı enfeksiyon gelişme riskinde rol oynayan etkenler olarak verilmektedir. Alternatif koruyucu ilaç tedavilerinin uygulanmasından yan etki nedeniyle çekinildiğinde, bu etkenler göz önünde bulundurularak, yarar-zarar değerlendirmesi yapılması önerilmektedir [27]. Ayrıca, sürekli çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarıyla karşılaşan sağlık çalışanlarında ve diğer koruyucu tedavilerin uygulanmadığı risk altındaki kişilerde BCG aşısı yapılması önerilmektedir [21,26].

SAĞLIK ÇALIŞANLARININ KORUNMASI

Sağlık çalışanlarında tüberkülin deri testi virajı %20 ile %50 arasında değişen oranlarda bulunmuştur [29]. Aktif tüberküloz hastalığı gelişme riski hastane çalışanlarında genel popülasyona göre 0.8-2.4 kat fazladır [30,31]. Bu konuda ülkemizde yapılmış bir derleme bulunmaktadır [32]. Derlemede sorunun boyutu bütün yönleriyle incelenmekte ve

alınması gereken önlemler vurgulanmaktadır. Çok ilaca dirençli tüberkülozda sağlık çalışanlarının risk grubunda olması sorunu daha da büyütülmektedir. İzmir’de yapılan retrospektif bir çalışmada göğüs hastalıkları çalışanları ile diğer sağlık çalışanlarının aktif akciğer tüberküloz geçirme riskleri karşılaştırılmıştır. Göğüs hastalıkları birimlerinde hekim, hemşire ya da personel olarak çalışmanın, hastalık riskini 7 kat artırdığı saptanmıştır [33].

Hastane kaynaklı tüberküloz enfeksiyonundan korunmak için alınacak önlemler şu şekilde belirlenmiştir [9,17, 21,29-32]:

1. Sağlık çalışanları hastalık ve bulaşma yolları hakkında eğitilmeli
2. Hastaneye yatırılan çok ilaca dirençli tüberkülozlular ve duyarlı tüberkülozlular ayrı ayrı izole edilmeli
3. Ultraviyole lambalarının, negatif basınçlı split klimaların bulunduğu odalar kullanılmalı
4. Hastanın bulaştırıcı olduğu dönemde cerrahi maske takması sağlanmalı
5. Hastanın yanına giren ve yüksek riskli girişimler yapacak olan sağlık personeli HEPA filtreli maske kullanmalı
6. Tüberküloz açısından risk altındaki sağlık çalışanlarına, göreve başladıklarında akciğer filmi çekilip tüberkülin deri testi yapılmalıdır. Personel konu hakkında eğitilmeli, yakınması olduğunda akciğer filmi yinelenmeli, mutlaka bakteriyolojik tetkik yapılmalıdır. Tüberkülin deri testi negatif bulunanların testi her yıl yinelenmeli; tüberkülin deri testi virajı varsa, INH ile koruyucu tedavi verilmeli (35 yaş altındakilerde 1 yıl içinde 10 mm, 35 yaş üzerindekiilerde 15 mm artış olması)
7. Sağlık çalışanları için tüberküloz, meslek hastalığı olarak kabul edilmelidir.

Sonuç olarak, tüberkülozdan korunma aşısı ve ilaçla korunma olarak algılanabilir. Ancak korunmanın en ucuz, en gerçekçi ve en etkili yolunun tanı konulmuş ARB + hastaların tam ve etkin tedavisi olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fine PEM. Bacille Calmette-Guerin vaccines: A rough guide. *Clin Infect Dis.* 1995;20:11-4.
2. American Thoracic Society. Medical section of the American Lung Association. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infections in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:1359-74.
3. Özemi M. BCG aşısı ve komplikasyonları. In: Kocabaş A; ed. Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Adana: Çukurova Üniversitesi basımevi; 1991;371-6.
4. Bilgiç H. Tüberkülozda yeni aşısı ve ilaç geliştirme çalışmaları. In: Kocabaş A; ed. Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Adana: Çukurova Üniversitesi basımevi; 1991;377-90.
5. Comstock GW, Geiter LJ. Prophylaxis. In: Schlossberg D; ed. Tuberculosis. (Çeviri editörü: Tetikkurt C.; çevirenler: Solakoğlu S, Solakoğlu DF) Newyork: Springer-Verlag; 1994:69-74.
6. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for

- discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with low prevalence of tuberculosis. *Tuberc Lung Dis.* 1994;75:179-81.
7. Bilgiç H. Tüberküloz epidemiyolojisi. In: Kocabaş A; ed. Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Adana: Çukurova Üniversitesi basımevi; 1991;401-38.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Tüberküloz hastalarının tanı-tedavisi ve izlenmesi. Ankara: 1998;14:37-39.
9. Tüberküloz Danışma Kurulu. Koruyucu Hizmetler alt grubu, 1996. *Toraks Bülteni* 1996;1(2).
10. Özemi M, Kavuk F. Kayseri merkezi yuva, ilk ve orta okulları ile liselerde BCG etkinliği ve tüberküloz enfeksiyonu. *Tüberküloz Toraks* 1987;35:55-60.
11. Sezgin AN, Uçan ES, Arpaz S ve ark. Nazilli merkezindeki ilkokullarda BCG yapıma sıklığı ve PPD pozitifliği. *Solunum* 1994;19:287-94.
12. Karagöz T. BCG aşısının değeri. *Solunum* 1992;17:278-85.
13. Öger O. Türkiye’de BCG aşısı sorunu. *Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları* 1989;37:32-40.
14. Özdemir Ö, Alper D, Ülger AF. Tüberkülozda bulaşma, korunma, BCG ve PPD. In: Özyardımcı N; ed. Akciğer ve akciğer dışı organ tüberkülozları. Cilt 3. Bursa: Uludağ Üniversitesi basımevi; 1999:447-60.
15. A joint statement by the advisory council for the elimination of tuberculosis and the advisory committee on immunizations practices. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. *MMWR* 1996;45:1-18.
16. Miller B. Tuberculosis in high risk reactors. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990/1991;66(suppl):17-9.
17. Barnes PF, Barrows SA. Tuberculosis in the 1990s. *Ann Intern Med* 1993;119:400-10.
18. Van Geuns HA, et al. Results of contact examination in Rotterdam 1967-1969. *IUAT Bull* 1975;50:107.
19. Bishai WR, Chaisson RE. Short-course chemoprophylaxis for tuberculosis. In: Clinics in Chest Medicine. Tuberculosis. Iseman MD, Huit GA (eds). 1997;18:115-22.
20. Pande JN, Singh SPN, Khlinani, Tandon RK. Risk for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996;51: 132-36.
21. Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Perspective on the past decade. *CID* 1996;22:683-704.
22. Horsburgh CR, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *CID* 2000; 31:633-9.
23. Bator JH. Institutional control measures for tuberculosis in the era of multiple drug resistance. ACCP/ATS consensus conference. *Chest* 1995; 108:1690-1710.
24. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection. Experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1735-38.
25. Lecoeur HF, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pirazinamid. *Am J Respir Crit Care Med* 1989;140:1189-93.
26. Kritski AL, Marques OMJ, Rabahi MF et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:331-5.
27. Centers for Disease Control. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992;41;1-8.
28. Passannante Mr, Gallagher CT, Reichman LB. Preventive therapy for contacts of multidrug-resistant tuberculosis. A delphi survey. *Chest* 1994;106:431-34.
29. Sepkowitz KA. AIDS, tuberculosis and the health care worker. *CID* 1995;20:232-42.
30. Schwartzman K, Loo V, Pasztor J, Menzies D. Tuberculosis infection among health care workers in Montreal. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1006-12.
31. McGowan JE. Nosocomial tuberculosis: New progress in control and prevention. *CID* 1995;21:489-505.
32. Arpaz P, Zeydan E, Ural Ö, Özdemir Ö. Sağlık çalışanlarında meslek riski olarak tüberküloz: Sorunun boyutları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46:388-95.
33. Kılınc O, Uçan ES, Çakan A. ve ark. İzmir’de sağlık çalışanları arasında tüberküloz hastalığı riski: Tüberküloz meslek hastalığı kabul edilebilir mi? *Toraks Dergisi* 2000; 1:19-24.