

## **Anti-tüberküloz ilaç desensitizasyonu**

**Dr. Kurtuluş AKSU**

### **Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi SUAM**

Tüberküloz tüm dünyada çok yaygın ve ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 8.8 milyon yeni tanı tüberküloz hastası olup, 1.6 milyon ölüm izlenmektedir. Tüberküloz tedavisi izoniyazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) ve etambutol (EMB) kombinasyonu olup daha iyi bir alternatifi de halihazırda yoktur. Bu ilaçlara bağlı gelişen alerjik hipersensitivite reaksiyon sıklığı az değildir ve tanı için kesin bir yöntem yoktur. Dört majör ilaç birlikte alındığı için de hangi ilacın sorumlu olduğunu belirlemek zordur. Genellikle 'tailored desensitization-rechallenge' rejimleri kullanılmaktadır. Dört majör ilaç ile alerjik reaksiyon oluştuğunda genellikle 2.basamak tedavilere geçilmekte ancak kinolon ve streptomisin ile de alerjik reaksiyon gelişebilmektedir. Ayrıca ikinci basamak antitüberküloz ilaçlar rezistan hastalar için saklanmalıdır ve birinci basamak ilaçlar ikinci basamak ilaçlardan daha üstün ilaçlardır.

Tüberküloz tedavisinde alerjik reaksiyon gelişme oranı %4-6 olup, erken olmayan reaksiyon sıklığı, erken reaksiyona göre daha fazladır. Anamnezle ayırım yapmak çok zordur. Lenfosit Transformasyon Testi (LTT) her laboratuvarında yoktur. Yama testi pozitifliği de ilaca ve reaksiyon tipine göre değişmektedir. LTT ve yama testi reaksiyondan 4-6 hafta sonra yapılmalıdır ancak tüberkülozda bu bekleme süreleri olanaksızdır. Yama testi sırasında ciddi reaksiyon gelişen vakalar da bildirilmiştir İlaç provokasyon testinde ise hangi ilaçla provokasyona başlanmalı bilinmezliği vardır. Diğer bir sorunsu eğer provokasyon 1 haftadan uzun sürer ise gelişebilecek direnç sorunudur.

Çalışmalarda belirlenmiş tanısal prosedürler; INH, RIF ve EMB için cilt prik testi, INH ve RIF için cilt prik testi ve intradermal test, INH, RIF, EMB ve PZA için LTT'dir. Ancak bu testlerinin hiçbirinin sensitivitesi ve spesifitesi net değildir.

İlaçlarla desensitizasyon yalnızca alternatifinin olmadığı ve desensitizasyon işleminin hasta için vazgeçilmez olduğu durumlarda yapılmalıdır. Uzmanlaşmış merkezlerde, uzman klinisyenlerce ve yoğun bakım şartları sağlanarak yapılmalıdır. Desensitizasyonun mekanizması hakkındaki bilgiler de kısıtlıdır. Amaç konak yanıtını küçük dozlardan başlayıp istenilen doza çıkılarak değiştirmektir. Stevens Johnson Sendromu (SJS) gibi ciddi durumlarda desensitizasyon kontendikedir ancak yarar riskin üzerinde ise denenebilir. Diğer non-IgE aracılı ilaç reaksiyonlarında da alternatif yok ve beklenen yarar ilaçsız kalmaktan daha fazla ise desensitizasyon hastane şartlarında denenebilir. Bu hastalarda başarı şansı oldukça yüksek olup (%78.9), SJS, Eritem Multiform (EM) ya da DRESS gibi ağır reaksiyonlarda başarı şansı düşmektedir (%62.5). Desensitizasyon sırasında gözlemlenen reaksiyonlar daha hafif reaksiyonlar olup çoğu makülopapüler döküntüdür.

Desensitizasyon ile başarı sağlanan ve tedavileri tamamlanan hastaların sonuçları da mükemmeldir ve ilaç direnci gelişimine dair kanıt izlenmemiştir.

Premedikasyon olarak antihistaminik ya da sistemik kortikosteroid kullanımı konusunda uzlaşısı yoktur. Premedikasyon verilen grupla verilmeyen grup arasında fark olmadığı görülmüştür.

Geç tip alerjik reaksiyonlarda 1:100.000 ya da daha düşük dozlarda desensitizasyona başlanmalıdır. Ortalama süre 14 gündür. Hastalar hospitalize edilmelidir. Desensitizasyon sonrası 30-40 gün hastalar yakın takip edilmelidir. Desensitizasyon sırasında gelişen hafif alerjik reaksiyonlarda ilaç dozu en az 3 gün süre ya da şikayet gerileyinceye kadar düşülmelidir. Antihistaminikler de kullanılabilir.

Japonlar 25 mg /gün ile başlayıp 3 gün ara ile artış yapıp 2 haftada desensitizasyon yaparken

Batı toplumları 0.1 mg ile başlayıp her 45 dakikada bir artış yapıp 2 günde tamamlamaktadırlar (penisilinden modifiye edilerek). Japonların başarı oranı %77-81 olup Batı toplumlarının başarı oranı % 60'tır.

Kutanöz istenmeyen ilaç reaksiyonları genellikle tedavinin ilk birkaç haftası içinde meydana gelir. Çoğu reaksiyon kendini sınırlar tarzda hafif olup, çok ciddi sonuçlara da yol açabilir.

HIV pozitif tüberküloz hastalarında tiosetazon kullanımı sıklıkla SJS/ TEN ile ilişkili olup Dünya Sağlık Örgütü HIV pozitif tüberküloz hastalarında tiosetazon kullanımından kaçınılmasını önermiştir. HIV pozitif hastalarda istenmeyen ilaç reaksiyonlarının daha sık görüldüğü de bilinmektedir.

Biz kliniğimizde erken tip reaksiyonlarda her bir tüberküloz ilacı ile yeniden uygulama olarak 6-8 adımda ve birbirini takip eden günlerde yapıyoruz. INH 7.5 mg, RIF 10 mg, PZA 10 mg ve EMB 5 mg ile başlanıp, 30 dakika aralarla 2.5 kat artış yapıyoruz. Alerjik reaksiyon geliştiğinde, ilacı durdurup, rehberlere uygun olarak tedavi edip, reaksiyon tam olarak gerilediğinde de son tolere edilen ilaç dozunu tekrarlayarak yeniden uygulama işlemine devam ediyoruz. Geç tip reaksiyonlarda ise uyguladığımız yama testi sonuçlarına göre geliştirdiğimiz protokolü uygulamaktayız.