

Günümüzde Tüberküloz Tedavisi

Dr. Levent ERKAN

Ondukuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

SAMSUN

- ✓ Antitüberküloz ilaçlara dirençli mikobakterilerle oluşan enfeksiyonlar dünyada ve ülkemizde artmaktadır. Bu durum standart tedavi rejimlerinde değişiklikler yapılmasına neden olmuştur. Isoniazid (H), rifampisin (R) ve pirazinamid (Z) oluşan standart tedaviye en az etambutol (E) veya streptomisinden (S) biri eklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz

The Treatment of Tuberculosis

- ✓ The frequency of infection with *M. tuberculosis* resistant to antituberculous drugs is increasing globally and in our county. This increases have altered recommendations for standard therapeutic regimens for tuberculosis. Standard treatment of tuberculosis includes isoniazid (H), rifampin (R) and pyrazinamide (Z), but at least one of the drug such as etambutol (E) or streptomycin(S) should be added to the treatment.

Key Words: Tuberculosis

Tüberküloz tedavisindeki güncel görüşlere geçmeden önce, 1960'lı yılların sonlarından itibaren bizzat uygulamalarını da yapıp, değişimlerini yaşadığım ilaç tedavilerini başlangıçtan itibaren kısaca gözden geçirmek istiyorum. 1944 senesinde streptomisin (S) keşfedilene kadar tüberkülozun etkili bir tedavisi yoktu. Esasen bu ilacın tek başına kullanılması da kısa sürede gelişen direnç nedeniyle pratik bir yarar sağlamamıştı. Ancak 1949'da para-aminosalisilik asid (PAS), 1952'de de isoniazitin (H) elde edilmeleri ve bu üç ilacın birlikte kullanılmaları tedavide çığır açtı. Artık tüberküloz tedavi edilebilir bir hastalıktı. 1950'li yılların ortalarında tüberküloz tedavisinin prensipleri anlaşılmaya başlandı. Bunlardan en önemlisi tedavi en az iki ilacın birlikte verilmesi şeklinde olmalı, tek ilaç hiçbir zaman kullanılmamalıydı. Bu kural günümüzde özellikle çoklu ilaç direnci için önemlidir. Basile duyarlı ilaç sayısı teke düştüğünde o ilaç da kaydedilecektir. 1950'li yıllarda bu üç ilacın uygulanmasıyla yapılan tedavi standart tüberküloz

tedavisi ismini almıştı. Süre 2 yıldır. İzlenen yıllar 1952-1960'da pirazinamid (Z), etionamid, sikloserin, kapreosimin, viomisin, kanamisin kullanıma girdiler. Bunları 1966'da rifampisin (R), 1967'de etambutol (E) izledi. Artık tedavide çeşitli alternatifler vardı. Hastanın özellikleri yan etkiler ve direnç durumuna göre değişik kombinasyonlar yapılabiliyordu. Ancak süre yine uzundu. 1980'li yılların başlarında Z'nin intrasellüler basillere etkili olduğu gösterildi. O zamana kadar minör olarak vasıflandırılan bu değerli ilaç kombinasyonlarda ilk seçenek olarak yer almaya başladı! Özellikle Singapur ve diğer Güneydoğu Asya Ülkelerinde yapılan çalışmalarla tedavi bazılarında göre 3 aya kadar indi. Ancak bu kadar kısa kullanımda önemli oranda nüks oluşuyordu. Daha sonra bazı kombinasyonlarla süre 6 aya kadar değişti. Yapılan detaylı araştırmalar sonunda aynı yıllarda basil biyolojisi hakkında da önemli bilgiler elde edildi. Basillerin buldukları ortamlara göre değişik davranış özellikleri gösterdikleri ortaya kondu. Basil popülasyon-

ları hipotezi ortaya atıldı. Tedavi prensiplerini daha iyi kavrayabilmek için bu düşünce üzerinde kısaca durulacaktır.

Özel basil popülasyonları hipotezine göre tedavi almamış bir hastada tüberküloz basilleri buldukları ortam ve metabolik aktivitelere göre boşlaca dört grupta toplanırlar:

1- Yüksek metabolik aktivite gösteren basiller:

Kavite duvarını kaplayan kaseöz lezyonlarda yeralıp, hızlı çoğalırlar. Ortamın pH'sı nötr veya alkalidir. 2,5 cm çaplı kavite içinde 10^7 - 20^{10} kadar basil bulunur.

2- Düşük metabolik aktivite gösteren basiller (yarı dorman "persistenter"):

Makrofajların içinde yer alan basiller çok düşük metabolik aktivite gösterirler. Üremeleri çok düşüktür. Ortamın pH'sı asittir. Bu tip basillerin sayısı oldukça düşüktür.

3- Aralıklı olarak ve çok kısa süre metabolik aktivite gösteren basiller (yarı dorman "persistenter"):

Tüberkül içi, solit kazeöz alanlarda bulunan basilleri içerir. Ortamın pH'sı nötr veya asittir. Bu özellikteki basillerin de sayısı düşüktür.

4- Hiçbir metabolik aktivite göstermeyen basiller (dorman):

Fibröz nedbeler ve kalsifiye alanlarda bulunan basillerdir. Basil sayısı çok düşüktür. Seyrek olarak endojen aktivasyona yol açarlar.

Geçmişte major ve minör diye gruplandırılan tüberküloz ilaçları bir süreden beri ilk seçenek ("first-line") ve ikinci seçenek ("second-line") diye ayrılmaktadırlar.

Bir de yaygın olarak kullanılmayan potansiyel olarak etkili olan ilaçlar vardır. İlk seçenek ilaçlar H, R, E, Z, S, ikinci seçenek ilaçlar tiasetazon (T), PAS, ethionamid, protionamid, sikloserin, kanamisin, kapreomisin, viomisindir. Aktif çoğalan ekstrasellüler basillere H, R ve S intrasellüler ve H ve Z etkili olur. Tüberküloz ilaçları ayrı bir bölümde ele alındığı için burada daha fazla üzerlerinde durulmayacaktır.

Günümüzde tüberküloz tedavisi hakkında 3 önemli kuruluşun Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Tüberküloz ve Akciğer Hastalıkları Birliği (IUATLD) ve Amerikan Toraks Derneğinin (ATS) önerileri temel olarak alınabilir. Bunlar özetlenecek olursa:

1. Primer ilaç direnci yüksek olmayan ülkelerde:

2HRZ/4HR olmak üzere tedavi süresi 6 aydır. Görüldüğü gibi tedaviye 2 ay H, R, Z ile başlanıp geri kalan 4 ay H, R ile devam edilmektedir.

2. Primer ilaç direnci yüksek olan ülkelerde:

2HRZS/4HR veya 2HRZE/4HR şeklinde önerilmektedir. Tedavi süresi yine 6 aydır.

3. Başta Afrika olmak üzere gelişmemiş ülkeler için:

8 aylık tedavi rejimleri önerilmektedir. Bunlar 2HRZ/6HT veya 2HRZE/6HT şeklinde özetlenebilir.

Bunlardan başka intermitant tedavi rejimleri de vardır. Ancak ülkemizde intermitant tedavi uygulamalarını pratik bir yararını olmadığını düşündüğüm için burada yer verilmeyecektir. Bu ilaçların önerilen dozları aşağıdaki şekildedir.

H	: 300 mg (erişkin dozu)
R	: <50 kg: 450 mg, >50 kg: 600 mg
Z	: <50 kg: 1,5 g, 50-74 kg: 2 g, >75 kg: 2,5 g
E	: 25 mg/kg (2 ay), 15 mg/kg (>2 ay)
S	: <40 yaş, <50 kg: 0,75 g, >50 kg: 1 g
T	: 150 mg

Sağlık Bakanlığının önerileri ve çoğu üniversite kliniğinin uygulamalarında ülkemizde tüberküloz tedavisi 2-4HRZS/7-5HR veya 2-4HRZE/7-5HR şeklinde 9 ay süreyle yapılmaktadır. Konuyla ilgili geniş kapsamlı standart çalışmalar olmamakla birlikte eldeki raporlarda Türkiye'de ilaç direnci yüksek görülmektedir. Refik Saydam Enstitüsü ve Dispanserlerin 1990 yılında yayınlanan sonuçlarına göre ilaç direnci, H: %39, S: %30, R: %41, E: %12, T: %10 olarak bulunmuştur. Bütün ilaçlara dirençli örnek oranı: %3,5, bütün ilaçlara duyarlı olanlar ise %42'dir. Teknik nedenlerle Z çalışmaya alınmamıştır. Aradan geçen 6-7 yılda direnç oranları muhtemelen daha da artmış olmalıdır. Çeşitli kaynaklarda ilaç direnci yüksek olan yörelerde en az dördü ilaç başlanması önerilmektedir. Diğer taraftan R ve H'a direnci olan hastalarda tedaviden cevap alınmamasının yanında nükslerinde fazla olduğu bildirilmektedir. İşte bütün bu nedenlerle biz hastaya ait bir sakınca yoksa tüberküloz tedavisine 5 ilaçla başlamaktayız. Elde karşılaştırılabilir yeterli çalışmalar olmamakla birlikte

ilaç direnci olduğunda tedavi süresinin en az 12 ay olması önerilmektedir. İlaç duyarlılık testlerinin yeterli olmaması nedeniyle ve çoklu ilaç direnci ihtimaline karşı tedavi süresini 9-12 ay arasına sürdürmekteyiz. Bu tutumumuzun nedeni tüberküloz tedavisinin ilk seçenek ilaçlarla başarılı olmadığı durumlarda, çok daha toksik ve tolere edilmesi zor ilaçların 18-36 ay süreyle kullanılmaları gereğinin doğmasıdır. Üstelikte bu ilaçların önemlileri ülkemizde bulunmamaktadır. Böylelikle eldeki imkanı bütünüyle hastalarımıza kullandığımızı inanıyorum. Tüberkülozda çoklu ilaç direnci sorunu ayrı bir bölümde yer alındığından, burada tekrar değinilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Brausch LM, Bass JB. The treatment of tuberculosis. Med Clin North Am. 77: 1277-87, 1993.
2. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 42 (RR-7): 2-6, 1993.
3. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 329: 784-91, 1993.
4. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. 149: 1359-784, 1994.

