

# GÜNÜMÜZDE TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Dr. Arzu Ertürk\*

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Uzmanı

## ÖZET

Tüberküloz insanlık tarihi kadar eski, enfeksiyöz bir hastalık olup, günümüzde özellikle gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde de HIV epidemileri nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu olma özelliğini sürdürmektedir. Son yıllarda ilaçlara dirençli basil türleri ile gelişen tüberküloz olguları ülkemizde için önemli sorun oluşturmaktadır. Kemoterapi öncesi dönemde temiz hava, iyi beslenme, hastanın izolasyonu gibi önlemlerle sanatoryumlarda tedavi edilmeye çalışılan tüberküloz, günümüzde etkin tüberküloz ilaçlarının varlığı ile % 100 tedavi edilebilir bir hastalık konumundadır. Ancak hastaların tedavi uyumsuzlukları gibi hastaya bağlı nedenlerle ve ilaçların yeterli sürelerde, yeterli dozlarda, uygun kombinasyonlarda uygulanmaması gibi tedavi birimlerine ve hekimlere ait yanlış uygulamalar sonucu dirençli tüberküloz vakaları ortaya çıkmaktadır. Bu dirençli olguların en iyi koşullarda bile tedavi oranı % 56'dır.

Derginin bu sayısında hastalığa yeni yakalanmış, daha önce tedavi görmemiş ya da majör ilaçlara duyarlı, bakteriyolojik ve laboratuvar verileriyle tüberküloz tanısı almış olguların tedavisinden bahsedilecektir.

Tüberküloz tarih boyunca insan sağlığı açısından bütün dünyada önemli bir sorun oluşturmuştur. Tüberküloz ve lepra çok eski çağlardan beri süregelen enfeksiyon hastalıklarıdır. Bunların dışında hiçbir enfeksiyon hastalığının bu kadar eskiye dayandığına dair kanıt yoktur. M.Ö. 4000 yıllarına ait iskeletlerde ve Mısır mumyalarında (M.Ö. 3700-1000) vertebra tüberkülozuna ait lezyonlar bulunmuştur. Hastalığın insanlara geçişinin neolitik dönemde, hayvanların evcilleştirilmesiyle başladığı düşünülmektedir(1).

18.yüzyılda tedavisi bilinmeyen tüberküloza yazarlar tarafından şairane bir hüviyet verilmiştir ve tüberküloz romantik bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu dönemde meşhur besteci ve piyanist Chopin tüberkülozdan ölmüştür. Yine bu devirde yazılan "Kamelyalı Kadın"ın kahramanı da tüberkülozudur (2).

Toplumların gelişmişlik düzeyini değerlendirmede birçok ölçüt kullanılmaktadır. Bir toplumdaki tüberkülozun yaygınlığı da günümüzde bu ölçütlerden biri haline gelmiştir. Tüberkülozun kontrolü, hastaların saptanmasını ve iyi bir şekilde tedavi edilmesini gerektirmektedir. Bu gerekliliğin yerine getirilebilmesi ise, toplumun ve sağlık sisteminin örgütlülük düzeyi, toplumun sosyal, ekonomik ve kültürel gelişmişlik düzeyi ile yakından ilişkilidir. Bugün dünyadaki tüm tüberkülozlu hastaların % 95'i gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta ve tüberkülozdan ölümlerin % 99'u da bu ülkelerde gerçekleşmektedir.

Akciğer tüberkülozu etkili ve güvenilir antitüberküloz ilaçlar ve çeşitli terapötik rejimlerin sunulmasına rağmen çağımızda halen milyonlarca insanı etkileyen mediko-sosyal bir sorun olmaya devam etmektedir. WHO (Dünya Sağlık Örgütü)'nün 1990 yılında bildirdiğine göre dünya nüfusunun 1/3'ü olan 1,7 milyar kişi tüberküloz basili ile enfektedir. Dünyada 20 milyondan fazla tüberküloz hastası bulunmakta ve bu rakama her yıl 8 milyon yeni hasta eklenmektedir. Bu hastaların ise her yıl 3 milyonu

ölmektedir. Bu özellikleri ile tüberküloz dünyada 5. ölüm nedeni olarak varlığını sürdürmektedir(1).

HIV enfeksiyonunun artışı, evsizlik, işsizlik, uyuşturucu ve ilaç bağımlılığı, alkolizm, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve sosyo-ekonomik koşulların bozukluğu gibi birçok neden tüberküloz hastalığı için önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır.

Türkiye'de 1981-1982 yıllarında yapılan tüberküloz prevelans çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde 180bin civarında akciğer tüberkülozu olduğu tahmin edilmektedir. 1950'lerde tüberküloz tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırayı alırken, 1986'da 14. sıraya gerilemiştir. Tüberküloz ilaçlarının tedaviye girmesinden sonra düzensiz ve yetersiz tedavi bile tüberküloz ölümlerini azaltmış, ancak ilerisi için daha da tehlikeli olabilecek kronik hasta sayısını artırmıştır(3).

J.A.Villemin tarafından 1865'de tüberkülozun bulaşıcı özelliğinin gösterilmesi; 24 Mart 1882 de Robert Koch'un tüberküloz basili keşfetmesi hastalıkla ilgili temel özelliklerin ve bilimsel yaklaşımların ortaya konduğu tarihsel süreci başlatmıştır (2,4).

1877'de ilk Verem Savaş Dispanseri Robert Philipps tarafından Edinburg'da kurulmuştur. 1859 yılında Brechmer tarafından ilk sanatoryumun açılmasıyla da sanatoryumlar dönemi başlamıştır. Antitüberküloz ilaçların tedavide yer almadığı bu dönemlerde temiz hava, iyi beslenme, istirahat, hastaların izolasyonu gibi önlemler ön planda gelmekteydi. Bunların yanısıra suni pnömotoraks, pnömoperituan, torakoplasti, plombaj ve hastalıklı bölgenin rezeksiyonu ile ilgili cerrahi yöntemler uygulanmakta idi.

1944 yılında Waksman'ın Streptomisin(SM)'i keşfi ile modern tüberküloz tedavisi ve kemoterapi devri başlamıştır. 1945 yılında ilacın tüberküloz üzerinde etkinliği kanıtlanmış; ancak tedavinin 1.5-2. ayında bu tek ilaca karşı gelişen direnç nedeniyle hastalıkta alevlenme izlenmiştir. 1949'da paraaminosalisilik asit (PAS)'ın bulunması ve streptomisinle birlikte kullanıldığında direnç gelişiminin önlenildiğinin gösterilmesi tüberkülozda kombine tedavi kavramının gelişmesine yol açmıştır(4,5).

İsoniazid(H)'in 1952'de tüberküloz tedavisine girişi ile tüberküloz 1950'li yıllarda 18-24 ayda tedavi edilebilen bir hastalık haline geldi. H+PAS+S kombinasyonları uzun yıllar standard tüberküloz tedavisinde kullanıldı. 1966 yılında Rifampisin(R)'in bulunmasından sonra 1972'lerden itibaren tüberküloz tedavisinde devrim sayılabilecek gelişmeler kaydedilmiştir(5,6,7).

Son 40 yılda tüberküloz lezyonlarındaki basil topluluklarının özelliklerinin ve tüberküloz ilaçlarının bu topluluklara olan özgül etkilerinin açıklanmasıyla, klinik, bakteriyolojik ve epidemiyolojik çalışmalarla tüberküloz tedavisinde temel ilkeler belirlenmiştir. Bu tedavi ilkeleri şunlardır:

1. Tüberküloz tedavisinde, bakterilerin duyarlı olduğu en az iki ilaç birlikte kullanılmalı ve ilaçlar düzenli olarak alınmalıdır.

\*Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi



2. Basiller duyarlı olduğu sürece, bakteriosid ilaçlardan oluşan kombinasyonlar kullanılmalıdır.

3. Tüberküloz tedavisinde ilaçlar tek dozda kullanılmalıdır. Çünkü basil 16-20 saatte bölünmekte olup sürekli ve düşük düzeydeki kan konsantrasyonları değil, yüksek bir pik konsantrasyonunun basiller üzerine daha etkili olduğu gösterilmiştir.

4. Tüberküloz tedavisi iki evrede uygulanmalıdır. Birinci evre 1-3 ay süren yoğun tedavi evresidir. Bu evrede daha çok ilaç kullanılarak hastanın genel durumunun düzeltilmesi, direnç gelişiminin ve bulaştırıcılığın önlenmesi amaçlanır. Bu yoğun tedaviden sonra basil sayısı azalmış olup ikinci evre olan sürdürüm (idame) tedavisinde iki ilaç yeterli olmaktadır.

5. Tüberküloz tedavisinde, ilaçların günlük kullanılmasıyla haftada iki veya üç gün kullanılması arasında, tedavinin etkinliği açısından bir fark yoktur. İntermittant tedavinin sürdürüm tedavisi döneminde uygulanması daha uygun olup tedavinin denetiminde yarar sağlamaktadır.

6. Tedavinin hastanede uygulanması ile ayaktan uygulanması arasında tedavi sonuçları yönünden farklılık yoktur. Ayrıca temiz hava, iyi beslenme ve istirahatın tedavi sonuçlarına herhangi bir katkısı da yoktur.

7. Tüberküloz tedavisi yeterli süre uygulanmalıdır. Günümüzde standard tüberküloz tedavi süresi 6-9 aydır.

8. Bulantı-kusma, GİS yakınmaları gibi ilaç yan etkileri tedavi kesimini veya tedavi protokolünün değişimini gerektirmez.

**Tüberküloz tedavisinde tek ve önemli koşul ilaçların yeterli süre, yeterli doz ve düzenli olarak kullanılmasıdır.**

Daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş, tüberküloz ilaçlarına duyarlı olguların tedavilerinde birinci grup ilaçlar(major) olarak anılan İsoniazid, Rifampisin, Pirazinamid(Z), Etambutol ve Streptomisin kullanılmaktadır. İlk 2 ay H+R+Z+S/E'den oluşan 4 ilaç kombinasyonu; bunu izleyen 7 ay ise H+R kullanılmaktadır.

#### İSONIAZİD

1952 yılından beri bilinen, oral yolla kullanılabilen, iyi tolere edilebilen, ucuz, sentetik bir ilaçtır. Düşük konsantrasyonlarda bakteriostatik, yüksek konsantrasyonlarda bakteriosid etkili olup etkisi hızlı üreyen basiller üzerinedir. Direnç gelişme hızı yavaştır. Etki mekanizması kesin olarak bilinmemekte olup sterilizan etkisi pirazinamid ve rifampisinden azdır. Açık olarak ve tek dozda alındığında 1-2 saatte etkin plazma konsantrasyonuna ulaşır. Erişkinlerde 5 mg/kg, çocuklarda 10-20 mg/kg dozda kullanılır. Maksimum doz 300 mg/gün'dür.

En önemli yan etkisi hepatotoksisite olup genellikle tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkar ve yaş ile ilişkilidir. SGOT ve SGPT değerleri normal sınırların 2-3 katına çıktığında ilaç kesilmelidir. Periferik nöropati erişkinlerde 300mg ve altındaki dozlarda gelişmez. Nöropati geliştiğinde pridoksin 100-200 mg/gün kullanılır ve ilaç kesilir. Yüksek doz pridoksin isoniazid'in etkisini azaltır ancak 10 mg/gün nöropati gelişimini önlemek için önerilir. Santral sinir sisteminde ise dikkat bozukluğu, epileptik nöbet, nadiren psikoz ve depresyona neden olmaktadır. Cilt döküntüleri, akneler oluşabilir ki bunlar ve GİS yakınmaları ilaç kesimini gerektirmez. İsoniazid kemoprofilaksiste de kullanılmaktadır(6,7).

#### RİFAMPİSİN

Rifampisin modern, kısa süreli tedavi rejimlerinin (< 1yıl) temel ilacı olup 1966 yılından itibaren kullanılmaktadır. Hem ekstrasellüler hem de intrasellüler bakteri toplulukları üzerinde bakterisidal etkiye sahiptir. Antibakteriyel etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. 10-20 mg/kg/gün tek dozda, oral yolla ve aç olarak kullanılır. Bütün vücut sıvılarını kırmızıya boyar, büyük bir kısmı karaciğerden ve az bir kısmı böbreklerden elimine edilir.

Yan etki olarak hepatotoksisiteye bağlı hepatit gelişebilir. Bir diğer yan etkisi flu-like sendromu olup kas ve baş ağrısı ile grip benzeri tablo oluşturur. Karaciğerde mikrozomal enzimlerin artmasına neden olarak oral antikoagülan, oral kontraseptif, oral antidiyabetik, kortikosteroid, verapamil gibi birçok ilacın klerensini etkiler. Nadiren böbrek yetmezliği ve trombositopeniye neden olabilir(6,7).

#### PİRAZİNAMİD

1954 yılından beri bilinmektedir. Asit ortamda yavaş üreyen ve hücre içindeki basillere karşı bakterisidal etkili olduğunun ve kısa sürede sterilizasyon sağladığının anlaşılması üzerine, son yıllarda major ilaçlar grubuna dahil edilmiştir. Tüm tedavi rejimlerinde tedavinin ilk 2 ayında, erişkinlerde ve çocuklarda 15-30 mg/kg dozda kullanılmaktadır.

En önemli yan etkisi hepatotoksisitedir. Bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkilere neden olabilir. Ürik asit düzeyini yükseltir ancak nadiren gut hastalığına neden olur(6,7).

#### ETAMBUTOL

1961 yılından beri kullanılan sentetik bir ilaçtır. M. tuberculosis'e karşı bakteriostatiktir. Erişkinler ve çocuklarda günde 15 mg/kg olarak tek dozda kullanılır. En ciddi yan etkisi retrobulber nörit olup doz ile direkt ilişkilidir. Bu durum görmenin azalması, bulanık görme, santral skotomlar, yeşil-kırmızı renk körlüğü ile karakterizedir. Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması yapılmalıdır(6,7).

#### STREPTOMİSİN

Streptomisin bakterisidal etkisini ekstrasellüler alkali ortamda gösterir. Hızlı üreyen basillerin ribozomları ile birleşerek protein sentezini etkiler. 15 mg/kg/gün dozda ve intramüsküler olarak uygulanır. Streptomisinin en önemli yan etkisi 8. kafa çifti üzerinedir. Genellikle başdönmesi, dengesizlik ve işitme kaybına neden olur. Toksikite doz birikimi ile ilişkili olup total doz 100-120 gramı geçmemelidir. Nefrotoksisite de önemli bir yan etkisi olup hastalar bu nedenle yakın izlenmelidir. Her iki yan etki de yaş ile artmaktadır(6,7).

#### KAYNAKLAR

- 1-Kocabaş A. Günümüzde tüberküloz sorunu. Kocabaş A. (ed). Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana, 1991;3-32.
- 2- Berthet E. Tüberküloza ait medikal ve sosyal fikirlerin inkişafı. Mediko-sosyal Tüberküloz Konferansları. İstanbul Gazetesi Basımevi, İstanbul, 1951;12-18.
- 3- Bilgiç H. Tüberküloz Epidemiyolojisi. Kocabaş A. (ed). Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana, 1991;401-438.
- 4- Öger O. Tarihsel Gelişim Sürecinde Tüberküloz. Kocabaş A. (ed). Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana, 1991;33-37.
- 5- Kocabaş A. Tüberküloz tedavisinin temelleri. Kocabaş A. (ed). Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana, 1991;273-293.
- 6- Houston S, Fanning A. Current and Potential Treatment of Tuberculosis. Drugs 1994; 48(5):659-708.
- 7- Perez-Stable E.J., Hopewell C.P. Current Tuberculosis Treatment Regimens. Clinics in Chest Medicine 1989; 10(3):323-335.