

# DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZDA TEDAVİ

Dr.Arzu Ertürk\*

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Uzmanı

## ÖZET

*Günümüzde ilaçlara dirençli tüberküloz olguları artmaktadır. Majör tüberküloz ilaçlarına yanıt vermeyen bu olgularda tedavi oldukça güç olup yeni bir tedavi rejimi düzenlenmesi gerekmektedir. Yan etki ve intoleransın arttığı bu olgularda, hastahanedeki kalma süreleri ve tedavi maliyetleri de artmaktadır. Bu sayıda ilaçlara dirençli tüberküloz olgularında tedavi prensipleri ve kullanılan ilaçlar konusunda bilgi verildi.*

Modern ve efektif tüberküloz kemoterapisi 1952'de başladı ve o tarihten itibaren de *Mycobacterium Tuberculosis* suşu tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlara direnç geliştirmeye başladı (1). Daha önce tedavi görmemiş ve kullanılan ilaçlara hassas tüberküloz olguları majör antitüberküloz ilaçların uygun kombinasyonda, yeterli doz ve süre uygulanmasıyla % 98-99 oranında tedavi edilebilir, böyle olmasına rağmen ülkemizde ve dünyada dirençli tüberküloz olguları artmakta ve önemli tedavi sorunları oluşturmaktadır.

*M.Tuberculosis* bir ilaca doğal mutasyonla direnç oluşturabilir. Isoniazide karşı doğal direnç  $10^{-6}$  oranındadır, bir başka deyişle milyonda bir basil isoniazide doğal olarak dirençlidir. Rifampisine karşı  $10^{-8}$  oranında doğal direnç vardır, iki ilaca birden doğal olarak direnç gelişme olasılığı ise  $10^{-14}$ 'dür. Çok basil içeren kaviteli tüberküloz vakalarında bile bu olası değildir. Kemoterapi yetersizse; tek ilaç kullanıldıysa, ilaç dozu düşükse, emilim bozukluğu varsa aylar içerisinde *M. Tuberculosis*'e karşı direnç gelişir. Duyarlı basiller ölürken, dirençli basiller çoğalmaya devam eder, lezyona hakim olur, böylece ikincil veya kazanılmış direnç gelişir. Dirençli bir basille enfekte olan kişide oluşan tüberkülozda ise başlangıç veya primer dirençten söz edilir. Dirençli bir basil popülasyonunun hassasa dönmesi imkansızdır. İlaç direnci tek ilaca olabileceği gibi birden fazla ilaca karşı da olabilir. Isoniazid ve rifampisin direncinin birlikte görüldüğü çok ilaca dirençli (Multi Drug Resistant - MDR) tüberküloz vakaları tedavisi güç ve fatal olup toplum sağlığı açısından da önemli sorun oluşturur (1,2,3).

Standart tedavi rejimine yanıt vermeyen, 5-6 aylık düzenli tedavi sonrası balgam muayenelerinde halen basil tespit edilen hastalarda tedavi yetmezliğinden bahsedilir. Tedavi yetersizliğinde hastaya yeni bir tedavi rejimi düzenlenir. Yeni tedavi rejiminde (Re-treatment) hastanın daha önce kullanmadığı, tercihen antibiyogramda hassas olduğu bilinen en az dört yeni ilaç kullanılır, ilaç sayısı mümkünse yedi, sekize çıkarılmalıdır. Re-treatment yan etkileri, intolerans nedeniyle hastahanedeki ve direkt gözetim altında yapılmalıdır. Ortalama tedavi süresi 18-24 aydır. Dirençli tüberküloz tedavisinde rezeksiyon cerrahisi de seçilmiş vakalarda uygulanmaktadır (1,2,3,6).

Başlangıç direncinin yüksek olduğu bölgelerde

\*Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi

(isoniazid direnci %4'den yüksek ise) major tüberküloz ilaçları ile düzenlenen başlangıç rejimi en az dört ilacı içermelidir. Birinci grup tüberküloz ilaçları ile tedavi yetmezliği gelişen, başlangıç veya kazanılmış direnci olan olgularda Tablo-1'de görülen ilaçlar kullanılarak yeni tedavi rejimleri oluşturulur. Re-treatment rejiminde kullanılan ilaçların yan etkileri fazla olup daha zor tolere edilirler, ilaçların pahalılığı, yurtdışından gelmesi, hastahanedeki kalış süresinin artması nedeniyle maliyette büyük oranda artar (1,3,6).

## Çok İlaçlı Dirençli Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

### Kanamycin, Amikacin, Capreomycin

Kanamycin, amikacin ve capreomycin 15 mg/kg dozda intramusküler olarak haftada 5 gün kullanılır. Böbrek yetmezliği olan olgularda doz azaltılır. Amikacin ve kanamycin birer aminoglikozid olup aynı tedavi rejiminde kullanılmazlar, nadiren capreomycinle birlikte kullanılabilir. Bu üç ilaç da böbrek üzerine toksik olup ayrıca işitme kaybına ve denge kusuruna, nadiren de elektrolit bozukluğuna, baş dönmesine neden olurlar. Hastaların tedavi öncesi bazal odyogramları yapılmalı, üre ve kreatinin değerleri böbrek fonksiyonları açısından monitörize edilmelidir (2,3,5).

### Ethionamide

Ethionamide 15-30 mg/kg/gün dozda oral yolla kullanılır, 250mg'lık dozlarla günde 2 ile 4 kez uygulanır. En önemli yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir. Ağızda metalik tad, bulantı kusma ve iştahsızlığa neden olur. Diğer yan etkileri eklem ağrıları, depresyon, menstürel düzensizlikler, saç dökülmesi, jinekomasti ve fotosensitivitedir. Hepatotoksisite gelişebilir, karaciğer enzimleri ilaç kesildikten sonra da 3-6 hafta yüksek kalabilir. Doz yavaş yavaş artırılmalı, karaciğer enzimleri izlenmelidir. Gastrointestinal intoleransa karşı antiemetik kullanılabilir (1,2,5).

### Cycloserin

Cycloserin 250 mg'lık dozlar şeklinde oral olarak günde 2 ile 4 kez uygulanır. Diğer tüberküloz ilaçları ile çapraz direnç göstermez. Zayıf etkili bir ilaçtır. En önemli yan etkisi santral sinir sistemi üzerinedir. Epileptik nöbetlere, psikoza, davranış bozukluğuna, intihara, baş ağrısına, kısa süreli hafıza kaybına, konsantrasyon bozukluğuna neden olur. Cycloserin böbreklerle atıldığı için böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Her kapsüle 50mg pridoksin eklenmesi epileptik nöbet ve nöropatiyi azaltır. Kısa süreli hafıza kaybı ve konsantrasyon bozukluğu tolere edilebilir, fakat diğer bütün santral sinir sistem yan etkileri ilacın kesilmesini gerektirir (2,5).

### Para-aminosalicylic Acid (PAS)

Günlük ilaç dozu 150 mg/kg olup, maksimum doz 12 gramdır. 3 ile 4 gramlık dozlar şeklinde oral yoldan 3-4

defada uygulanır. Bu yüksek dozun alımı hasta tarafından zor tolere edilir. Gastrointestinal irritasyon çok siktır, bulantı kusmaya, abdominal kramplara, diareye, glukoz-6-fosfatdehidrogenaz eksikliğinde hemolitik anemiye neden olur. Hipotiroidi yapabilir, tedavi rejiminde ethionamid de varsa hipotiroidi insidansı artar. Gastrointestinal şikayetleri azaltmak için antiasit, antiemetik, antiidiareik verilebilir. Hipotiroidi geliştiğinde tiroid hormonu uygulanır (2,5).

#### Thiacetazone

Kullanımı kolay ve ucuzdur. Oral yolla 3-5 mg/kg/gün dozda kullanılır, erişkinlerde maksimum doz 150 mg/gün'dür. Thiacetazone hepatotoksik bir ilaçtır ve kemik iliği depresyonuna, cilt döküntülerine neden olabilir (2,6).

#### Kinolonlar

İlaça dirençli olgularda kullanılan en önemli ilaçlardan biridir. Bakterinin DNA replikasyonunda rol alan DNA-girazi inhibe ederek etki gösterirler. Ofloxacin ve ciprofloxacın antimikobakterial etki gösteren ve re-treatment rejimlerinde sıklıkla kullanılan fluorokinolonlardır. Mide barsak kanalından iyi absorbe edilirler. Uzun süre ve yüksek dozda kullanılmalarına rağmen iyi tolere edilebilirler. En sık görülen yan etkileri abdominal kramplar, bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk ve cilt döküntüleridir. Günlük doz ofloxacin için 800 mg, ciprofloxacın için 1500 mg olup oral olarak uygulanır. Uygun olmayan rejimlerde bu ilaçlara karşı da direnç gelişir. Sparfloxacın, norfloxacın, pefloxacın ve enoxacinin de Mycobacterium tuberculosisise karşı etkili bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (1,3,4,6).

#### Rifamycinler

Rifampicin bir çok derivesinin M.tuberculosisise etkisi çeşitli invivo ve invitro çalışmalarla gösterilmiştir.

Rifabutin 300 mg/gün dozda kullanılır. Yan etkileri rifampicine benzer. Nötropeni, trombositopeni, hepatotoksisite izlenebilir. Gastrointestinal huzursuzluğa ve vücut sıvılarında boyanmaya neden olur. Rifampicine rezistan tüberküloz olgularında tam etkinliği ispatlanmamış olup rifampicinle çapraz direnci yüksektir.

Rifapentin rifampicin bir cyclopentyl derivesidir. Bu ilaçta doku penetrasyonu, absorpsiyonu oldukça iyidir. Yan etkileri diğer rifampicin türevlerine benzer. CGP 7040 da bir rifampicin derivesi olup M. tuberculosisise karşı etkilidir (1,4,6).

#### Fenazinler

Clofazimine(lampren) bir fenazin derivesi olup antimikobakterial ve antiinflamatuvar etkisi vardır. Mycobacterium leprae tedavisinde primer ilaç olarak kullanılmaktadır. 300 mg/günlük dozla etkin serum konsantrasyonuna ulaşılır ve doku penetrasyonu iyidir. Dokularda birikmeye eğilimli bir ilaç olup, dozla ilişkili olarak derinin rengini gri-kırmızı rene dönüştürür (4,7).

#### Macrolidler

Makrolidler bacterideki ribozomların 50s subünitine bağlanarak etki gösterirler. Makrolidlerin doku penetrasyonları iyi olup yarılanma süreleri de uzundur. Erytromycinin antimikobakterial etkisi çok sınırlı olmasına rağmen erytromycin derivesi olan A-56286, roxithromycin (RU-28965) ve azithromycin(CP-62933)

anti mikobakterial aktivite gösterir. Roxithromycinin M. tuberculosisise karşı etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Re-treatment rejimlerinde yer almaktadır (4,6).

#### Beta-lactam antibiyotik ve beta laktamase kombinasyonları

İn-vitro çalışmalarda ampicillin veya amoxicillinin beta laktamase inhibitörü olan clavulanic asid ile kombinasyonunun M. tuberculosisise karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Klinik etkinliğini gösteren birkaç olgu bildirilmiştir (4,6).

#### Tablo-1: Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

**1-Birinci grup ilaçlar:** (Etkinlikleri kanıtlanmış, güvenilir, yan etkisi az majör ilaçlar)

- Isoniazid
- Rifampicin
- Pyrazinamide
- Ethambutol
- Streptomycin

**2-İkinci grup ilaçlar:** (Daha az etkili, daha toksik ilaçlar)

- Ethionamide
- Para-aminosalicylic asid
- Cycloserine
- Kanamycin
- Capreomycin
- Amikacin
- Thiacetazone

**3-Deneysel ilaçlar:** (Etkinlik ve toksisitesi tam olarak kanıtlanmamış ilaçlar)

- Ofloxacin
- Ciprofloxacın
- Rifabutin (ansamycin LM-427)
- Clofazimine (lampren)
- Makrolidler (roxithromycin)
- Beta laktam antibiyotik ve beta laktamaz inhibitör kombinasyonu

#### KAYNAKLAR

- 1.Iseman MD.: Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med, 329:784-791; 1993.
- 2.Iseman MD., Madsen LA.: Drug Resistant Tuberculosis. Clin Chest Med, 10:341-353; 1989.
- 3.Jacobs RF.: Multipl-Drug-Resistant Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases, 19:1-10; 1994.
- 4.Cynamon MH., Klemens SP.: New Antimycobacterial Agents. Clin Chest Med, 10:355-364; 1989.
- 5.Mandell GL., Sande MA.: Antimicrobial Agents: drugs used in chemotherapy of tuberculosis and leprosy. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS ve Taylor P ( Eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergomon Press, USA, 1990; pp:1146.
- 6.Houston S, Fanning A: Current and Potential Treatment of Tuberculosis. Drugs, 48:689-707; 1994.
- 7.Ertürk A, Aysev D, Erdoğan Y, Gözü A, Battal N: Clofazimine'in Mycobacterium Tuberculosis'e in-vitro etkisi. Solunum Hastalıkları, 3:273-277; 1992.