

Tüberkülozda İlaç Tedavisi

Faruk Yenel

Uzun süre ilaçla tedavisi imkânsız sayılan tüberkülozda 1944 "annus mirabilis" (mucize senesi) olarak anılır. Hakikaten o sene Ukrayna doğumlu olup, sonradan Amerika Birleşik Devletleri vatandaşlığına geçmiş olan Selman Abraham Waksman insanlığın asırlardır beklediği hayali gerçekleştirdi ve Koch basiline etkili streptomisini izole etti (8). Bu tarihten sonra birbiri arkasına etkili birçok ilaç keşfedildi ve nihayet tüberküloz da tedavi edilebilir hastalıklar arasına girdi.

Bugün tüberküloz ilaçlarla çok iyi bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Maalesef hâlâ ve sıkça başarısızlığa rastlanması, basilin ilaçlara direnç kazanmasından çok, tedavinin eksik ve/veya yanlış uygulanmasından olduğu kadar, özellikle hastaların önerilen tedaviye uymamalarından kaynaklanmaktadır (1).

Tüberküloz tedavisinde Koch basilinin bazı özellikleri dikkate alınmalıdır:

1) Basiller mütasyona çok elverişlidir. Mütasyonlar ilaç kullanım sırasında husule geldiği gibi (edinilmiş direnç) spontan olarak da ortaya çıkabilir (tabii direnç). Tüberküloz tedavisinin en önemli sorunu olan "ilaçlara karşı direnç" in nedeni bu mütasyonlardır. Genellikle izoniazide (INH) tabii direnç 100 000 basilde birdir (10⁵); streptomisine ise 1 000 000'da birdir (10⁶). İki ilacın beraberce kullanılmasında ancak yüz milyarda bir (10¹¹) basil her iki ilaca birden tabii direnç gösterir (5). Tedavide birkaç ilacın beraberce kullanılması şartının altında yatan gerçek ilaçlara direncin önlenmesidir.

2) Koch basili salt aerob bir mikro-organizma olup bulunduğu çevredeki oksijen (O₂) konsantrasyonuna göre metabolizmasını sürdürülebilir ve üreyebilir. Yeterli O₂ bulamazsa basil metabolizmasını hemen minimale indirerek lezyon çevresinde (ekstra-sellüler) veya makrofaj içinde (intra-sellüler) bir tür kış uykusuna geçer (dormant stage) ve uzun süre durağan, fakat canlı kalır.

Kaviter lezyonlarda bol O₂ alan basiller hızla ürerler ve ortamın pH'ı nötrdür. Bu şartlarda en etkili ilaç INH'dır. Onu az farkla rifampisin (RM) ve streptomisin (SM) izler. Kapalı bir ortam olan tüberküller içinde ise O₂ konsantrasyonu minimaldir, basiller durağan haldedir ve hemen hiç bir ilaçtan etkilenmezler. Bu iki aşırı uç arasında az O₂ alan, dha kaviteleşmemiş, akut iltihabi lezyonlarda, basiller zaman zaman, O₂ alımına bağlı olarak, metabolik faaliyet gösterirler; ortamın pH'ı gene nötrdür ve

RM etkilidir. Makrofajların fago-lizozomları içinde bulunan basiller de zaman zaman metabolik faaliyete geçer, fakat bu ortamın pH'sı asiddir ve sadece pirazinamid (PZA) etkilidir (7).

3) Koch basili ortalama 20 saatte bir bölündüğünden kullanılacak ilaçların gün boyunca kanda belirli bir seviyede tutulması şart değildir. Buna karşın verildiğinde kandaki konsantrasyonun birden yüksek bir seviyeye çıkıp, çoğalmakta olan basilleri etkilemesi önemlidir. Aynı zamanda bu yüksek düzey, toksik olmamalıdır.

Bugün elimizde, yukarıdaki şartlara uygun bir tedaviyi en ideal şekilde gerçekleştirecek ilaçlar vardır (Tablo 1).

Yukarıda ismi geçen dört ilaç da (INH, RM, SM, PZA) bakterisitir ve aralarında çapraz direnç göstermezler. Aralarında sadece SM parenteral yolla verilir.

Az toksik ve etkili ilaçlar Mitchison'un daha 1965'te söylediğini kanıtlamıştır (3): Uzun yatak istirahati, aşırı beslenme, cerrahi metotlara artık gerek yoktur. Bugün 1.5-2 seneye varan uzun tedaviler de bırakılmıştır. Kısa süreli kemoterapi uygunluk çağına gelmiş ve kodifiye olmuştur (2).

İlacını hiç ara vermeden, muntazaman alan kooperatif hasta için 9 aylık INH, RM, PZA tedavisi ideal olup hemen hiç nüks görülmez (4). Altı aylık süre için ise daha yeterli tecrübemiz yoktur.

Kısa süreli tedaviye ne kadar taraftarsak, aralıklı veya kesintili (intermittent) tedaviye o kadar karşıyız. Bu tedaviyle hem nüksler sık görülmekte, hem de toksik etkiler artmaktadır (klasik dozlarla aralıklı tedavi yetersiz, aşırı dozlarla ise toksiktir).

Nüks görülen vakalarda ilaçların dirençlik testinden ya-

Tablo 1: Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar*

İLAÇ	GÜNLÜKDOZ	ÖNEMLİ YAN ETKİ	ETKİŞEKLİ
INH	30 mg P.O.	periferik nöropati; hepatit	DNA sentezi, bakterisit
RM	450 mg < 50 kg P.O. 600 mg > 50 kg	hepatit; purpura; "nezle" sendromu	RNA sentezi, bakterisit
SM	0.750 gr < 50 kg I.M. 1.0 gr > 50 kg	vestibüler sinir; nefrotoksik	protein sentezi, bakterisit
PZA	1.5 gr P.O.	hepatit; gut	?, bakteriostatik
Etambutol	1.0 gr P.O.	optik sinir	RNA sentezi, bakterisit
Sikloserin	0.750 gr P.O.	psikoz	basil duvarı sentezi, bakteriostatik
Viomisin	1.0 gr I.M.	SM gibi	protein sentezi, bakteriostatik
Kapreomisin	1.0 gr I.M.	SM gibi	protein sentezi, bakteriostatik
Etionamid	0.750 mg P.O.	bulantı, kusma; kökürt tadı	protein sentezi, bakterisit
Tiasetazon	150 mg P.O.	hepatit; pansitopeni	bakteriostatik
PAS	200 mg/kg P.O.	bulantı, kusma; hepatit	basilin ara metabolizması bakteriostatik

Bugün ideal tedavi listedeki 4 ilaçla uygulanır.

(P.O.: per os; I.M: intra-müsküler; PAS: para-aminosalisilik asid).

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (20-22 Eylül 1988, İstanbul) bildirilmiştir.

rarlanılır. SM, etambutol ve gerekirse sikloserin ve bazen PAS verilebilir. INH in vitro dirençli bulunsa bile, klinikte in vivo gene etkilidir.

Tüberküloza karşı kullanılan ilaçların çoğu bütün organizmaya iyi dağılır (SM serebro-spinal sıvıya geçmez) ve plasentaya geçer. INH, etambutol ve PAS'ın teratojenik olmadıkları kanıtlanmıştır. RM'in teratojenik etkisi daha tam bilinmediğinden gebeliğin ilk 3 ayında kullanılmamalıdır (6). Maamafih Yılmaz ve arkadaşları 20 gebe tüberkülozlu hastada güvenli olarak INH, RM, PZA ve etambutol uygulamışlar, SM'i ise vermekten kaçınmışlardır (9).

Kaynaklar

1. Dudley D L: Why patients don't take pills. *Chest* 76 (Suppl): 744, 1979.

2. Grosset J: Basis for short-course chemotherapy. *Chest* 80: 719, 1981.
3. Mitchison D A: Chemotherapy of tuberculosis. A bacteriologist's viewpoint. *Br Med J* 1: 1333, 1965.
4. Mitchison D A: The action of antituberculous drugs in short course chemotherapy. *Tubercle* 66: 219, 1985.
5. Sbarbaro J A: Tuberculosis. The new challenge to the practicing clinician. *Chest* 68 (Suppl): 436, 1975.
6. Tattersfield A E, McNicol M W: Antituberculous chemotherapy, in *Respiratory Disease*, Springer-Verlag, London, p. 249, 1987.
7. Truffot-Permot C, Grosset J: Bactériologie de la tuberculose. *Méd Hyg* 40: 1493, 1982.
8. Yenel F: Fizyoloji, in Unat E K (ed.): *Tıp Dallarındaki İlerlemelerin Tarihi*, Gürtaş Matbaası, İstanbul, s. 114, 1988.
9. Yılmaz G, Bulca H, Erem A R: Gebelikte tüberkülozun tedavisi. *Klin Gelişim* 1: 7, 1987.