

TÜBERKÜLOZDA KISA SÜRELİ KEMOTERAPİ

Benan ÇAĞLAYAN

Tüberküloz tedavisinin tarihçesi

Sanatoryum tedavisi: 1944 yılında Waksman tarafından streptomisin (SM) bulunmasına kadarki dönemdir. Bu dönemde yatak istirahati, diyet, dağ havası, güneş ile sanatoryum tedavisi uygulanmıştır. Bu dönemlerde ayrıca pnömotoraks, pnömoperituan, frenk sinir zedelenmesi, torakoplasti gibi yöntemlerle hasta akciğer kollabe edilerek hastalığın iyi edilmesine çalışılmıştır.

Kemoterapi dönemi: 1944 yılında streptomisin bulunması ile tüberküloz basiliinin öldürülmesinin amaçlandığı kemoterapi dönemi başlamıştır. Streptomisin bu yıllarda yaygın olarak tüberküloz tedavisinde kullanılmış ve tedavinin başlangıcında bakteriyolojik ve klinik başarı sağlanmıştır. Ancak ilerleyen aylarda hastanın durumunun yeniden bozulması ve basil pozitifliğinin yeniden saptanması ile hekimler ilk kez tüberkülozda ilaç direncini öğrenmişlerdir. Tedaviye başlarken SM'e duyarlı olan basiller sonradan bu ilaca dirençli hale gelmektedirler (3,12). Daha sonra bulunan diğer tüberküloz ilaçları ile de tek başına yapılan tedavilerle aynı sonuçla karşılaşmıştır. Mitchison (8), fall and rise fenomeni ile klinikte karşılaşılan bu durumu açıklamıştır. Bilindiği gibi tüberküloz basilleri her bir ilaca karşı yaklaşık 10^{-6} olasılıkla spontan olarak dirençlidir ve bu basillere rezistan mutant basil denilir. Her basil popülasyonu çoğalırken sayıları 100,000 ye milyonları bulduğunda, mutasyona uğrayarak tek bir ilaca karşı dirençli bir basil üretmekte ve monoterapi ile bu basil yok edilememektedir. Fall and rise kuramına göre, öldürülemeyen rezistan mutant basil giderek çoğalmakta ve hakim popülasyon halini almaktadır. 2 cm'lik bir kavitede 100 milyon basil bulunduğu düşünüldüğünde bu durumun önemi anlaşılmaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta bu dirençli suşların henüz tedavi başlamadan önce var olmasıdır. Bir ilaca karşı spontan olarak dirençli bulunan basil genellikle diğer ilaçlara duyarlıdır ve bu da kombine kemoterapinin temelini oluşturmaktadır.

1948 yılında PAS'ın bulunması ile tüberkülozda monoterapi dönemi kapanmış ve kombine kemoterapi başlamıştır. 1950 yılında isoniazid (INH)'in tüberküloz tedavisinde yerini alması sonucu, INH, PAS ve SM kombinasyonu ile yapılan tedaviye, standart kemoterapi adı verilmiştir (2). Standart rejimde PAS yerine etambutol veya thiasetazon da alternatif ilaçlar olarak kullanılmıştır. Standart kemoterapide başlangıç döneminde 2'li, 3'lü tedavilerin uygulanması ile basil sayısı hızla azaltılmış, rezistan mutant basiller yok edilmiş ve ardından devam fazında ilaç sayısı azaltılarak iki fazlı tedaviye geçilmiştir. 1970'li yıllara kadar devam eden standart kemoterapi dönemindeki en önemli sorun tedavinin süresini belirlemek olmuştur. Bu dönemde bilimsel çalışmaların yeterli olmayışı tedavi süresinin nüks olabileceği endişesi ile 18-24 aya kadar uzatılmasına neden olmaktadır. Standart kemoterapi rejimleri ile yapılan çalışmalarda 1 yıllık tedavinin başarılı olduğunun gösterilmesi üzerine WHO 1974 yılında dünya ülkelerine 1 yıllık tedavi süresinin, yeterli olduğunu ve bu tedavi ile % 90'ın üzerinde başarı sağlandığını, geri kalan % 10'luk nüks olgularının ise ilaçlara hassas kaldığını ve gerekirse aynı ilaçlarla tekrar tedavi edilebileceğini bildirmiştir.

Kısa süreli kemoterapi dönemi: Bu dönemde tüberküloz basiline ve tüberküloz ilaçlarının metabolik özelliklerinin anlaşılması, pirazinamid (PZA), rifampisin (RIF) gibi iki güçlü sterilizan ilacın tüberküloz tedavisine girmesi ile kısa süreli modern tedavi rejimlerine geçilmiştir.

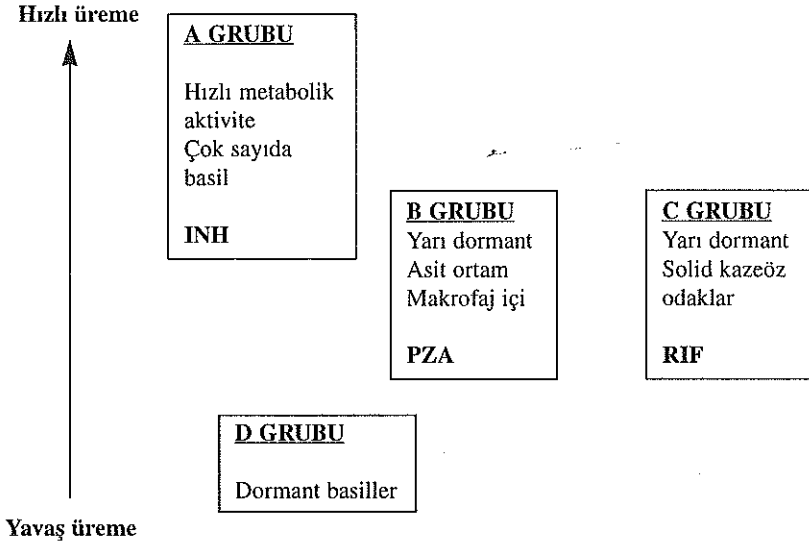
KISA SÜRELİ KEMOTERAPİNİN BİLİMSEL TEMELLERİ

Tüberküloz basili ve tüberküloz ilaçlarının metabolik özellikleri

Tüberküloz basili vücudumuzda farklı kimyasal yapıya sahip ortamlarda farklı metabolik aktivitelerle yaşamını sürdürebilmektedir. Oksijeni bol ortamda sürekli çoğalırken oksijensiz ortamda uyku (dormant) ve yarı uyku durumuna geçebilmekte, çoğalması minime inmektedir. Basil kavite duvarı gibi alkalen ortamlarda hızla çoğalırken, hücre içi asit ortamlarda yavaş metabolik aktivite göstermektedir.

Mitchison (8), 1985 yılında farklı basil gruplarını ve ilaçların bunlar üzerindeki etkilerini şematize ederek basil grupları hipotezini geliştirmiştir. Özel basil toplulukları hipotezi adı verilen bu modelde tüberküloz basili 4 grupta incelenmektedir (Şema).

Şema. Özel basil grupları.



A grubu basiller: Hızlı metabolik aktivite gösteren basillerdir. 20 saatte bir çoğalırlar ve basil topluluğunun çoğunluğunu oluştururlar. Tüberküloz tedavisinin en önemli hedeflerinden biri bu basilleri yok etmektir. Sayılarının çok fazla olması rezistan mutant basilleri içermelerine yol açar, dolayısı ile direnç gelişiminden sorumlu basil topluluklarıdır. Üremeleri için en uygun ortam kavite duvarlarıdır ve alkalen ortamlarda bulunurlar. Çevreye bulaştırmadan bu basiller sorumludurlar. A grubu basillere en etkili ilaç İNH'dır, diğer ilaçlar ise kısmen etkilidir. A grubu basillerin yok edilmelerinin ölçütü 2. ayın sonundaki yayma negatifliğe geçiş oranıdır. Dört ilaçla başlangıç tedavisi uygulanan kısa süreli kemoterapi rejimlerinde bu oran % 85'in üzerindedir.

B grubu basiller: Tüberküloz basilleri makrofajlar tarafından fagosite edildiklerinde ya çoğalarak makrofajı parçalar ve dışarı çıkarlar ya da intrasellüler olarak yaşamlarını sürdürebilirler. Hücre içi asit ortamdaki bu basillere en etkili ilaç 1954 yılında bulunan ancak 25 yıllık bir gecikme ile tüberküloz tedavisinde yerini alan PZA'dır. B grubu basiller persistan basil olarak adlandırılırlar ve yok edilmemeleri halinde nükse neden olabilirler.

C grubu basiller: pH'sı nötr, oksijeni düşük kazeum içi basiller bu grubu oluşturmaktadırlar. Metabolik aktiviteleri düşük olup aralıklı üreme atakları gösterirler. Üremeleri duraklandığında etkili ilaç yoktur. Kısa süreli aktivite dönemlerinde ise en etkili ilaç RIF'dir. INH daha az etkilidir. C grubu basiller de, öldürülmeleri güç olduğundan, persistan basil adını almışlardır.

Aralıklı metabolik aktivite gösteren basiller, tüberküloz tedavisinin uzun süreli olmasına neden olan basillerdir, yok edilmedikleri takdirde nükse yol açarlar. Altı aylık kısa süreli tedavi yok edilmeleri için yeterli bir süredir. C grubu basillere en etkili ilaç rifampisin-dir. Bu nedenle rifampisin kullanılmayan olgularda tedavi süresinin 6 aydan uzun olması gerekir.

D grubu basiller: Uyku durumundaki basillerdir ve hiçbir ilaç bu basillere etkili değildir.

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN ÖZELLİKLERİ

Tüberküloz ilaçları 3 farklı etkiye sahiptir;

A) İlaç direncini önleme etkisi: Bir ilacın bir diğer tüberküloz ilacı ile birlikte kullanıldığında, ona karşı direnç gelişimini önleme yeteneğidir. Örneğin INH ile birlikte kullanılan ilacın INH'a karşı direnç gelişimini önlemesi gibi. Kazanılmış direnç gelişimini önleme yeteneği sayesinde tedavi başarısı sağlanmaktadır. Bu alanda en etkin ilaç INH ve rifampisindir.

B) Erken bakterisidal etki: Erken bakterisidal aktivite ilaç kullanımının 4. ve 7. günlerinde kültürdeki basil sayısının azaltılması yeteneği olarak ifade edilebilir. Bu aktivite A grubu yani hızlı üreme gösteren basiller üzerinde öldürücü etkiye sahiptir. 4'lü tedavide özellikle INH etkisi sonucu basiller tedavinin 5. gününde büyük ölçüde öldürülür. Tedavinin 7. gününde ise basillerin % 90'dan fazlası yok edilmiştir. Öldürme hızı ilerleyen günlerde azalır. Basil sayısının hızla azalması ile hasta kısa sürede infektif halden noninfektif hale geçer. Klinik iyileşme sağlanır. Ayrıca yine basil sayısının hızlı olarak azaltılması dirençli suşların ortaya çıkma olasılığını azaltır (7).

C) Sterilizan etki: Erken bakterisidal etki ile basil sayısı azaltılmış hastada geri kalan tüm basiller sterilizan etki ile yok edilir. Sterilizan aktivite sayesinde nüks önlenmektedir. RIF ve PZA sterilizan aktivitesi yüksek ilaçlardır. RIF bakterisidaldir. Bu ilacın ilaç direnci gelişimini önleme yeteneği yüksektir. Ayrıca aralıklı metabolik aktivite gösteren basiller üzerinde en yüksek etkinliğe sahiptir. Rifampisin kısa süreli tedavide devam fazı boyunca kullanılmalıdır. Devam fazında rifampisin içermeyen rejimlerde toplam tedavi süresi 6 aydan uzun olmalıdır (7,9). Sterilizan etkisi yüksek olan ve hücre içi asit ortamdaki basillere etkili olan tek ilaç ise PZA'dır. Bu nedenle bu 2 ilaç kısa süreli kemoterapi rejimlerinin vazgeçilmez unsurlarıdır. Singapur ve Hong Kong çalışmalarında PZA'nın kullanım süresinin 2 aydan uzun olmasının ek bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir (6,10,11).

Kısa süreli rejimlerde kullanılan SM ve etambutol (EMB) zayıf etkili ilaçlardır. Has-sas basillerin neden olduğu tüberküloz tedavisinde bu ilaçların kullanılıp kullanılmaması halen tartışma konusudur, ancak INH primer direncinin % 4'den yüksek olduğu ülkelerde

başlangıç tedavisinde 4. ilaç olarak kullanılmaktadırlar. Bu ilaçlar INH ve RIF'e direnç gelişimini önleme yönünde katkı sağlamaktadırlar (1,9).

2. ay sonunda yayma pozitiflikten kültür negatifliğe geçiş hızının (basil negatifasyonu oranının) % 85'in üzerinde olması ve nüks oranının kabul edilebilir seviye olan % 5'in altında olması; INH, RIF ve PZA içeren rejimle 6 aylık kemoterapinin yüksek etkinlik sağladığını göstermektedir. Tüberküloz tedavisi, bugün elimizde mevcut bulunan ilaçlarla 6 aydan daha kısa olamaz. Nitekim 4 aylık kemoterapi çalışmalarında nüks oranlarının yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca 6 aylık tedavi mutlaka RIF ve PZA içermelidir, eğer bu ilaçlar herhangi bir nedenle kullanılamıyorsa süre 6 aydan uzun tutulmalıdır.

Başlangıç ilaç dirençlerinin tedavi sonuçlarına etkisi

Hong Kong çalışmasında INH, PZA, RIF, EMB/SM ile tedavinin, INH veya SM başlangıç direnci olan olgularda etkili olduğu bulunmuştur. Bu tür olgularda relaps ve tedavi başarısızlığı oranları oldukça düşüktür. Tedavinin devam fazında INH ve RIF kullanılması yeterli olmaktadır ve EMB kullanımının ek bir yararı görülmemiştir (4,5).

KISA SÜRELİ KEMOTERAPİNİN FAZLARI

İntensif faz: Bu dönemde değişik basil topluluklarına etki ile basil sayısının hızlı azaltılması hedeflenmektedir. A grubuna INH ve RIF ile B grubuna PZA, C grubuna ise RIF ve INH ile etkili olunmaktadır.

2 ay süren bu dönem sonunda hem başlangıçtaki asit ortam kaybolduğundan, hem de makro faj basilleri elimine edildiğinden PZA'nın görevi bitmektedir.

Bu dönem sonunda A grubu basillerin sayısının önemli ölçüde azalması sağlanmış ve spontan rezistan basiller yok edilmiştir. İki aylık bu fazın sonunda genellikle basil negatifasyonu sağlanır.

Devam fazı: Bu dönemde özellikle C grubu kazeum içi persistan basillerin yok edilmesi çok önemli olup en etkili ilaç RIF'dir. Devam fazının 4 aydan kısa süreli tutulması halinde yüksek oranda nüks görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children, *Am J Res Crit Care Med* 149: 1359 (1994).
- 2- Crofton J: Drug treatment of tuberculosis. Standart chemotherapy, *Br Med J* 2: 370 (1960).
- 3- Davies P D O: *Clinical Tuberculosis*, s. 141, Chapman and Hall Med, London (1995).
- 4- Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council: First report controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for six months for pulmonary tuberculosis, *Lancet* 1: 171 (1981).
- 5- Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council: Five year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of Chemotherapy for pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 136: 1339 (1987).
- 6- Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council: Controlled trial of 2,4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times weekly regimens for smear positive tuberculosis, including an assesment of a combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. Results at 30 months, *Am Rev Respir Dis* 143: 700 (1991).

- 7- Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A: *Treatment of Tuberculosis Guidelines for National Programmes*, Second Ed, p. 27, WHO/TB Geneva ((1997).
- 8- Mitchison D A: The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy, *Tubercle* 66: 219 (1985).
- 9- Ormerod R P: Chemotherapy of tuberculosis, *Europ Respir Monograph* 2: 279 (1997).
- 10- Singapore Tuberculosis Service, British Medical Research Council: Clinical trial of 6-month and 4-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 119: 579 (1979).
- 11- Singapore Tuberculosis Service, British Medical Research Council: Clinical trial of 6-month and 4-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. The results up to 30 months, *Tubercle* 61: 95 (1981).
- 12- Toman K: Tuberculosis case finding and chemotherapy. *WHO/TB*, Geneva (1979).