

# KEMİK VE EKLEM TÜBERKÜLOZU TEDAVİSİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

İ.Remzi TÖZÜN

*Antibiotic therapy in bone and joint tuberculosis.*

Antik çağlardan beri tüberküloz insanlar için problem olmaktadır. Yapılan arkeolojik kazılarda çıkarılan insan eklem ve kemiklerindeki deformitelerin incelenmesi sonucu, bu deformitelerin bazılarının tüberküloza bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (2).

Yirminci yüzyılın ilk yarısında yeryüzünde oldukça yaygın ve tedavisi güçlük arzeden tüberküloz hastalığı, 1940'lardan sonra etkili antitüberkülotik ilaçların devreye girmesi ve çok iyi bir mücadele ile sıklığı yok denecek kadar aza indirilmiştir. Ancak tüberküloz ile yapılan mücadeleden alınan iyi sonuçların verdiği rehavetle mücadelenin bırakılması ve dünyamızın gelişmesine rağmen artan sosyoekonomik problemlerle beslenme ve yaşama şartları bozulan kesimlerde tüberküloz hastalığında bir artış gözlenmektedir. Bu artış sadece az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde değil aynı zamanda gelişmiş ülkelerde de görülmektedir (2, 6).

Bütün tüberküloz hastalarının % 1'ini kemik ve eklem tüberkülozlu hastalar oluşturmaktadır. Tüberküloz artrit kalça, diz gibi büyük eklemlerle omurlararası eklemlerde çok daha sık görülür. Kemik lokalizasyonu ise omur cisimleri, uzun kemiklerin epifizleri ve spongioz kemikten zengin olan bölgelerdir. Özet olarak kemik ve eklem tüberkülozu % 40-50 omurga; % 15-30 kalça; % 10-15 diz; % 10-30 oranında da diğer eklem ve kemik yerleşimi göstermektedir (1, 2, 3, 6).

Erken teşhis her hastalıkta olduğu gibi kemik ve eklem tüberkülozunda da çok önemlidir. Erken dönemde sekel kalmadan kolaylıkla tedavi edilebilir. Kemik ve eklem tüberkülozunun tedavisini 3 ana başlık altında toplayabiliriz:

1- İmmobilizasyon: Yatak istirahati, alçı yatağı, alçılı tesbit veya korsellerle sağlanır.

2- Cerrahi tedavi: Bazı ortopedistler pekçok olguda cerrahi tedavi indikasyonu sınırını geniş tutmaktadır, diğerleri ise diğer tedavi metodlarına öncelik tanımaktadırlar. Cerrahi tedavide artrotomi, küretaj ve grefleme, eklem rezeksiyonu, kemik rezeksiyonu, abse drenajı, artrodez ve amputasyon gibi girişimler akla gelir (1, 2, 3, 6).

3- Kemoterapi: Etkili ilaçların bulunması ile tüberküloz tedavisinde çok önemli gelişmeler olmuştur. 1940'larda streptomisin tedavisi girmesi, 1952'de para-aminosalisilik asid ve isoniazidin buna katılması tüberküloz hastalığını tam tedavi edilebilir hastalıklar grubuna sokmuş-

tur (4). 1971 yılında rifampin ve daha sonraları da ileride bahsedilecek ilaçların devreye girmesi tüberküloz süresini kısaltmıştır (5).

Tüberkülozdaki genel tedavi kuralları kemik ve eklem tüberkülozu kemoterapisi için de geçerlidir. Tüberküloz kemoterapisini etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunlar bakteriyolojik, çevresel ve farmakolojik etkenlerdir (4).

### Bakteriyolojik etkenler:

Kemik ve eklem tüberkülozundaki basil sayısı lezyonun tipine göre büyük ölçüde değişmektedir. Açık bir lezyonda yüzbinlerce basil bulunmasına karşılık kapalı nodüler bir lezyonda çok daha az sayıda basil bulunmaktadır (4). Aktif insan tüberküloz infeksiyonundaki tüberküloz bakterileri üç grup halinde incelenebilir (4, 5). Bunların özelliklerine göre ilaç seçimi çok önemlidir.

1- Süratle üreyen hücre dışı basiller en büyük grubu oluştururlar. Bunlar ilaç direncinden en çok sorumlu olan ve iki bakterisit ilaçla etkili şekilde tedavi edilebilen gruptur.

2- Makrofajların içinde asit pH'da yavaş üreyen basiller

3- Solid-kazeöz alanlarda normal pH'da yavaş üreyen hücre dışı basiller (4, 5).

Antitüberküloz ilaçlar süratle üreyen, aktif metabolizma gösteren basiller üzerine daha etkilidirler. Yavaş metabolizmalı, sadece canlı kalıp üremeyen, dormant adı verilen basillere ise bu ilaçların etkisi azdır. Mesela bu ikinci tip basillere isoniazid (INH) ve streptomisin (SM) az etkili iken, rifampin (RMP) ve pirazinamid (PZA) daha etkilidir (3, 4, 5) (Tablo 1, 2).

Tablo 1. Antitüberkülo bakterisit ilaçlar ve etkileri.

İlaç	Süratle üreyen hücre dışı basiller	Hücre içi asit pH'da yavaş üreyen basiller	Hücre dışı normal pH'da yavaş üreyen basiller
Rifampin	+	+	+
İsoniazid	+	+	-
Streptomisin	+	-	-
Pirazinamid	-	+	-

Tablo 2. Birinci derecede önemli antitüberkülo ilaçların etkileri.

İsoniazid	Hem hücre içi, hem hücre dışı basillere karşı bakterisit etki.
Rifampin	Hem hücre içi, hem hücre dışı basillere karşı bakterisit etki; çok yavaş metabolizmalı basillere karşı da etkisini sürdürür.
Pirazinamid	Sadece asid pH'da hücre içi basillere bakterisit etki; tedavinin ilk birkaç ayında en fazla etkili.
Streptomisin	Sadece hücre dışı basillere karşı etkili; hafif alkali ortamda daha etkili.
Etambutol	Hem hücre içi, hem hücre dışı basillere karşı bakteristatik etki.

Antitüberkülotik tedavide karşımıza çıkan en önemli mesele tüberküloz (tbc) basilinin anti-tbc ilaçlarına karşı direnç kazanmasıdır. İlaçlara karşı oluşacak bu direncin önlenmesinde ilaç kombinasyonları yapılarak tedavi etmek çok önemlidir.

#### **Çevresel etkenler:**

İlaçların kemik ve kompakt bağ dokusu gibi kan dolanımı zayıf bölgelere etkileri oldukça zordur. Bu yüzden dokulara yayılması kolay olan ve monositler içinde basillere ulaşabilen ilaçların kullanılması gerekir. Ortamın pH'sı ve oksijen basıncı da ilaçların basillere etkisinde önemli rol oynar. Tbc kavitesinin duvarı nötr pH'ya sahiptir ve anti-tbc ilaçların etkisi burada daha fazladır. Ancak SM hafif alkali ortamda daha etkili iken PZA hücre içinin asit ortamında daha etkilidir. Kemik gibi damarlanması az olan ortamlarda parsiyel oksijen basıncı daha düşüktür, basiller dormant durumundadır ve ilaçların etkisi zorlaşmıştır (4).

#### **Farmakolojik etkenler:**

Tedavide önemli olan, ilacın basillerin bulunduğu yer ve odaklara inhibitör konsantrasyonunda ulaşmasıdır. Ancak INH'in sürekli inhibitör konsantrasyonu yerine intermitten olarak maksimal konsantrasyonda bulunması daha etkili olmasını sağlamaktadır. Bundan dolayı INH'in bölünmüş dozlar halinde değil yüksek tek bir doz halinde verilmesi tavsiye edilmektedir.

Lezyonun tipine, yaygınlık derecesine, asido-rezistan basil müsbetliği gibi çeşitli faktörlere göre anti-tbc ajanlar seçilip, bunların kombinasyonu yapılmaktadır. Yetersiz süre ve düzensiz ilaç kullanımı tedavinin başarısızlığına ve dirence yol açar.

#### **İlaçlar:**

Anti-tbc ilaçlar; birinci derecede önemli ilaçlar, ikinci derecede önemli ilaçlar ve araştırılması yapılan ilaçlar olarak ele alınabilir. Birinci derecede önemli ilaçlar izoniazid (INH), rifampin (RMP), pirazinamid (PZA), streptomisin (SM) ve etambutol (EMB)'dür. İkinci derecede önemli ilaçlar para-aminosalisilik asit (PAS), etiyonamid (ETH), morfozinamid, sikloserin (CYC), kanamisin (KAN), kapreomisin (CM), tiasetazon (THIA) ve amikasin (AMK)'dir. Henüz kullanıma girmemiş ancak deneysel araştırması yapılan anti-tbc ilaçlar arasında rifamisin deriveleri, nalidiksik asit deriveleri (kinolonlar), beta-laktam bileşikler, uzun etkili sulfon ve sulfonamidler ile yeni aminoglikozidler sayılabilir (5). Bunlar arasından kinolonlardan ofloksasinin tüberküloz basiline çok etkili olduğu sanılmaktadır. Tablo 3'de birinci derece önemli antitüberkülo ilaçların bulunuş şekilleri ve dozları görülmektedir.

Yukarıda adı geçen ilaçlar tek başına kullanıldıklarında duyarlı suşlar ortamdaki hızla yok olmakta, mutant suşlar çoğalarak kemoterapötik tedaviyi yetersiz kılabilirler. Bu sebeple tüberkülozun bütün şekillerinde kombine tedavi uygulanmaktadır (3, 4). İlaç kombinasyonları antibakteriyellerin etki mekanizmaları,

Tablo 3. Birinci derecede önemli anti-tbc ilaçlar, bulunuş şekilleri ve dozları (5).

İlaç	Bulunuş şekli	Günlük doz		Erişkin	Maks. günlük doz	Haftada 2 defada doz	
		Çocuk	Erişkin			Çocuk	Erişkin
Izoniazid	100 mg tab	10-20 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg	300 mg	20-40 mg/kg maks. 900 mg	15 mg/kg maks. 900 mg
Rifampin	150-300 mg caps 100 mg/5 ml susp	10-20 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	600 mg	10-20 mg/kg maks. 600 mg	10 mg/kg maks. 600 mg
Pirazinamid	500 mg tab	15-20 mg/kg	15-30 mg/kg	15-30 mg/kg	2 g	50-70 mg/kg	50-70 mg/kg
Streptomisin	1 g fl	20-40 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	1 g	25-30 mg/kg	25-30 mg/kg
			10 mg/kg	10 mg/kg	750 mg		
			(60 yaş ve <)	(60 yaş ve <)	(60 yaş ve <)		
Etambutol	500 mg tab	15-25 mg/kg	15-25 mg/kg	15-25 mg/kg	2.5 g	50 mg/kg	50 mg/kg

özellikleri ile basil florasının yoğunluğu, tüberküloz lezyonlarının yapısı ve lokalizasyonu dikkate alınarak hazırlanır. Başlangıçta standart kombinasyon olarak INH, SM ve PAS 18-24 ay süre ile kullanılırken, sonraları aynı sürede INH (300 mg) ve EMB (15-25 mg/kg) kullanılmış ve buna ilk 2 aylık dönemde SM (1 g) ilave edilmiştir (3). Son zamanlarda daha değişik kombinasyonlar ve tedavi rejimleri tercih edilmektedir. Kemik ve eklem tüberkülozunda en tercih edilen ilaçla tedavi şekli INH+SM+RMP+PZA kombinasyonudur (3). Bu kullanılan ilaçların karaciğere olan toksik etkilerinden dolayı tedavi süresince ayda bir karaciğer fonksiyon testleri yapılarak durum kontrol edilmelidir. SM'in ototoksitesitesi de dikkate alınmalıdır. Bu ilaçlar hergün uygulanabildiği gibi intermittent olarak da uygulanabilmektedirler. Haftada 3 ya da 2 kez ilaç uygulanarak tüberküloz tedavisi deneysel ve klinik araştırmalarda gösterilmiştir. INH'in haftada 2 kez uygulanmasının hergün uygulanmasından daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (3, 4, 5). Yine RMP ve EMP'ün intermittent tedaviye en uygun ilaçlar olduğu kanıtlanmıştır (3, 4).

1972 yılından beri tüberküloz tedavisinde iki aşamalı tedavi tercih edilmektedir. Burada başlangıçta 1-3 ay hergün yoğun tedavi yapılmakta, ardından haftada 2 gün veya hergün 1-9 ay süre ile idame tedavisi sürdürülmektedir. Başlangıç döneminde üçlü ya da dördü anti-tbc ilaç hergün uygulanır. Uluslararası tüberküloz derneğinin tavsiye ettiği rejimler standart, kısa süreli ve yedek tedavi rejimleri olarak özetlenebilir (4).

Tablo 4. Standart tedavi rejimleri örnekleri (4).

Antitüberküloz ilaç kombinasyonu	Başlangıç safhası (1-3 ay)	Antitüberküloz ilaç kombinasyonu	Sürdürme safhası (1-9 ay)
INH-SM+PAS	Günlük	INH+SM INH+PAS INH+PAS	Haftada iki kez Haftada iki kez Günlük
INH+SM+TH1A	"	INH+SM INH+TH1A	Haftada iki kez Günlük
INH+SM+EMB	"	INH+EMB INH+SM	Haftada iki kez Günlük
INH+RMP+EMB	"	INH+RMP INH+RMP INH+EMP	Günlük Haftada iki kez Haftada iki kez
INH+RMP+SM	"	INH+RMP INH+RMP INH+SM	Günlük Haftada iki kez Haftada iki kez

Standart tedavi rejim örnekleri tablo 4'te görülmektedir. Tüberkülozda kısa süreli tedavi denilince 6-9 ay süreli kombine kemoterapi uygulaması akla gelir. İdeal tüberküloz tedavisinin en az 8-9 ay olması gerektiğini araştırmalar ortaya koymuştur. Bu tedavi rejiminde bakterisit ve sterilizasyon yapabilen kemoterapik ilaçların

kombinasyonu tercih edilmektedir. Bakteriyostatik ilaçların kısa süreli tedavilerde yeri yoktur. RMP, INH, SM, PZA gibi bakterisit ve sterilizasyon eğilimli ilaçlar bu tedavi rejimlerinde tercih edilmekte, hemen her kombinasyonda RMP yer almaktadır (4) (Tablo 5).

Tablo 5. 8-9 aylık kısa süreli tedavi rejimleri örnekleri (4).

Başlangıçta hücum tedavisi (2-4 ay)	Sürdürme tedavisi (4-6 ay) (Haftada 2 gün)	Süre	% şifa oranı
RMP+INH+EMB	RMP+INH	9 ay	100
RMP+INH+SM	RMP+INH	9 ay	100
RMP+INH	RMP+INH	6 ay	95
SM+RMP+INH+PZA	RMP+INH	8 ay	100
SM+RMP+INH+PZA	SM+INH+PZA	8 ay	98
SM+RMP+INH+PZA	INH+TH1A	8 ay	90
SM+RMP+INH+PZA	RMP+INH	6 ay	99
RMP+INH	RMP+INH	9 ay	98

Önceden kısa ve yetersiz süre, düzensiz tedavi görüp anti-tbc ilaçların birine veya birkaçına direnç oluşmuş hastalarda yedek tedavi rejimlerinden biri uygulanabilir. Ancak bu tedavide kullanılacak olan ikinci derecede önemli anti-tbc ilaçlara karşı kronik tüberkülozlu hastaların göstereceği intolerans ve ilaçların toksisitesi yönünden, hastalar mutlaka hastaneye yatırılarak gözetim altında tedavi edilmelidir (4) (Tablo 6).

Tablo 6. Yedek tedavi rejimleri örnekleri (4).

Yoğun tedavi dönemi ilaç kombinasyonu	Sürdürme dönemi		
	İlaç kombinasyonu	Kullanım şekli	Süresi
RMP+EMB (Her gün 2-3 ay)	RMP+EMB	Her gün	12 ay
RMP+EMB+ETH (Her gün 2-3 ay)	RMP+EMB ya da RMP+EMB	Her gün Haftada 2 kez	12 ay
SM+PZA+PAS (Her gün 6 ay)	PZA+PAS	Her gün	18 ay
ETH+PZA+CYC (Her gün 3 ay)	ETH+CYC ya da ETH+ PZA	Her gün	12 ay
ETH+KAN+CYC (Her gün 3ay)	ETH+CYC ya da ETH+KAN	Her gün	12 ay

Sonuç olarak: Kemik ve eklem tüberkülozu kemoterapisi diğer bölge tüberkülozlarının tedavisine kıyasla daha zordur. Burada SM, PZA, INH ve RMP dördü kombinasyonu tercih edilmeli ve tedavi düzenli olarak 1.5-2 yıl sürdürülmelidir.

## KAYNAKLAR

- 1- Carnesale P G: Tuberculosis "A H Crenshaw (ed): *Campbell's Operative Orthopaedics*, 7. baskı s. 699, C V Mosby Co, St. Louis (1987).
- 2- Davidson P T, Fernandez E: Bone and joint tuberculosis "D Schlossberg (ed): *Tuberculosis*, 2. baskı" kitabında s. 119, Springer-Verlag, NewYork (1988).
- 3- Des Prez R M, Goodwin Jr R A: Mycobacterium tuberculosis "G L Mandell, R G Douglas Jr, J E Bennett (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 2. baskı" kitabında s. 1393, John Wiley and Sons, NewYork (1985).
- 4- Dökmeçi İ: Kemik ve eklem tüberkülozunda kemoterapi, *Acta Orthop Traum Turc* 20: 206 (1986).
- 5- Harding S M, Bailey W: Chemotherapy of tuberculosis "D Schlossberg (ed): *Tuberculosis*, 2 baskı" kitabında s. 39, Springer-Verlag, NewYork (1988).
- 6- Tözün R: Kemik ve eklem tüberkülozu, *Klinik Derg* 2: 78 (1989).