

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE GELİŞMELER

Arif H. ÇIMRİN

Progress in the therapy of tuberculosis.

Giriş

Günümüzde 3 milyar insan, yani dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ü *Mycobacterium tuberculosis* ile infektedir. Yalnız 1990'da 2.9 milyon kişinin tüberkülozdan öldüğü tahmin edilmektedir(40). HIV epidemisi sonucunda, HIV ile infekte kişilerde aktif tüberküloz gelişme riski anlamılar olarak artmıştır(17). Bu durum günümüzde tüberküloz problemini daha da kötüleştirmiştir ve dünyada tüberküloz yeniden önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir.

Hastalığın yayıcı özelliği, tedavisinin uzun süreli olması ve hastanın uyumsuzluk problemlerinden dolayı, tüberkülozla savaşın başarısı sağlık sistemini oluşturan tüm elemanların yakın işbirliğine bağlıdır. Tüberküloz tedavisinde etkin bir kemoterapinin düzenlenenerek uygulanması tek başına yeterli değildir; hastanın da tedaviye tam olarak uyması gereklidir. Erişkinlerde akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tedavisinin göğüs hastalıkları uzmanlarının yönetilmesi gerektiği özellikle vurgulanmaktadır(36). İngiltere'deki ilaç direnci probleminin, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadar ağır olmamasını sağlayan faktörlerden birisinin, tüberküloz tedavisinde göğüs hastalıkları hekimlerinin oynadıkları rol olduğu bildirilmiştir(35).

Tüberkülozla savaşta başarılı olabilmek için 3 temel görev yerine getirilmelidir:

- 1- *M.tuberculosis* ile infekte kişilerde hastalık gelişiminin önlenmesi,
- 2- Aktif tüberkülozu hastalarda kür elde etmek,
- 3- *M.tuberculosis* ile infekte olmamış kişilerin infekte olmanın önlenmesi.

Bunun için gerekli uygulamalar ise şöyle özetlenebilir:

- 1- Infekte fakat hasta olarak kabul edilmeyen kişilerde kemoprofilaksi (koruyucu: preventif tedavi),
- 2- Aktif hastalıkta kemoterapi,
- 3- BCG ile aşılama (infeksiyon kaynağı ile temas olasılığı yüksek grplarda yeni doğanlar).

Kemoprofilaksi

Yeni tüberkülozu olguların büyük bir kısmında, tüberkülozon ortaya çıkışından sorumlu olan temel mekanizma, latent, subklinik tüberküloz infeksiyonunun klinik olarak belirgin tüberküloz hastalığına progresyonudur. Kemoprofilaksi, aktif tüberkülozu hastalarla temas ederek yeni infekte olanlar, iyileşmiş fibrotik lezyonu olanlar ve *M.tuberculosis* ile infekte HIV(+) olgularda bakteri populasyonunu yok ederek ya da azaltarak klinik olarak belirgin bir hastalığın gelişimini önlemek için önerilmektedir(2,11,25). Hong Kong'da yapılan iki çalışmada, silikozisli olguların % 30-39'unda tüberküloz tedavisi gerekmistiştir(10,28). Bu nedenle, PPD(+) silikozis, PPD(+) diabetik ve steroid kullanan PPD(+) hastalar gibi tüberküloza duyarlılığı artmış gruptaki olgularda da kemoprofilaksi geniş bir şekilde kullanılmaktadır.

Aktif tüberkülozu hastalarla temas ederek yeni infekte olanlar ve fibrotik lezyonu olanlarda, nonsilikotik kişilerde 6-12 aylık izoniazid (INH) tedavisinin, aktif tüberküloz gelişiminin önlenmesinde başarılı olduğu belirlenmiştir. INH veya rifampisin (RMP) ile yapılan koruyucu monoterapilerin ilaca dirençli suşların gelişimine neden olmaması(28), "koruyucu tedavi gereken infekte kişilerde bakteri populasyonu çok küçüktür" hipotezini desteklemektedir(5,19). Ancak bazı bulgular INH ile yapılan koruyucu tedaviye isteği azaltmıştır(28,30):

- 1- Belirgin bir etkinliği yoktur (tüberküloz riskini yaklaşık % 70 ya da daha az azaltır),
- 2- Etkinlik, 6 ayın üzerindeki rejimlerde hasta uyumsuzluğu nedeni ile azalmaktadır,
- 3- INH alan % 10-20 olguda hafif hepatik disfonksiyon gelişmektedir (ilaca bağlı hepatit riski 10/1000 ve hepatitden ölüm riski 1/1000 olmasına rağmen),
- 4- Gelişmekte olan ülkelerde yüksek oranda olan INH'a dirençli *M.tuberculosis* suşlarına karşı INH inaktifdir.

INH'a dirençli basil ile infekte kişiler, özellikle risk grubunda iseler, organizmanın hassas olduğu bir ya da daha fazla ilaçla profilaksi programına alınırlar. Böyle bir girişimde önerilen ortalama süre 6-12 aydır(22). INH'in dezavantajları nedeni ile yeni arayışlar vardır. RMP, *M.tuberculosis* karşı INH'dan daha aktif bir ilaçtır. Bu nedenle RMP'in 2-3 ay süre için yalnız, pirazinamid (PZA) ya da INH ile birlikte kullanımının, en az 6 ay INH kullanımı ile elde edilen kadar koruyucu etkisinin olduğu ve RMP monoterapisinin INH tedavisine göre daha az hepatotoksik olduğu gösterilmiştir(28,32). Tedavinin başarısı hastanın sıkı bir şekilde izlenmesine bağlıdır. Bu da günlük tedavi protokollerini için pratik değildir. RMP'in aktivitesi intermittan olarak kullanıldığımda azaldığından, RMP'den daha potent olan bakterisidal etkili ilaçların tedavide önem kazanacağı düşünülebilir. Bu düşünceden hareketle yapılan araştırmalarda rifamisin derivesi olan rifabutin (ansamisin, LM427, RBT) haftada iki ve rifapentin (DL473, RPT) haftada bir ya da 15 günde bir 10 mg/kg uygulandıklarında koruyucu olarak kullanılabileceğine dair sonuçlar elde edilmiştir(30).

Kemoterapi

Komplike olmayan, ilaca duyarlı suşlarla oluşan tüberkülozun kontrol ve tedavisindeki ilerlemelerden birisi, çoğunlukla oral yolla kullanılan ilaçlardan oluşan mevcut tedavi rejimleri ile minimal nüks (% 1-4) ve % 100'e yakın etkinlik elde edilmiş olmasıdır. Uzun süre ilaç kullanılmamasının, hastanın uyumu, ilaç toksisitesi ve tedavi maliyetinin yüksekliği gibi faktörlerden etkilenmesi nedeni ile en etkin ve en kısa tedavi protokollerinin belirlenmesi zorunlu hale gelmiştir. Böylece modern tüberküloz tedavisi ilk olarak Doğu Afrika çalışmasında INH, RMP ve streptomisin (SM) ile tedavinin, ilaç tedavisinde gerekli süreyi anlamlı olarak kısalttığı (18 aydan 6 aya) ve ogluların % 95'inden fazlasında kür sağlandığının gösterilmesi ile başlamıştır(16). Bunu izleyen çalışmalarda tedavi prensipleri geliştirilmeye çalışılmıştır. 3.Doğu Afrika araştırmasında, 4 ilaçla 2 aylık hücküm tedavisinin arkasından INH ve tiasetazon kombinasyonunun 6 aya tamamlanması ile çok iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir(42). 2.Singapur araştırmasında, 2 aylık başlangıç tedavisinde INH, RMP kombinasyonuna SM olmaksızın, PZA eklenmesi ile % 99-100'e ulaşan başarı oranları elde edilmiştir(39). Başka bir çalışmada, INH, RMP ve PZA kullanarak yapılan 6 aylık tedavi ile % 98.5 oranında klinik ve bakteriyolojik olarak kür elde edilmesi de diğer çalışmaları desteklemiştir(21). 2.Hong Kong çalışmasında ilaç direnci olmayan oglarda PZA kullanıldığında 2 ay ile 4-6 aylık hücküm tedavisi yapılması arasında tedavi etkinliğinin farkı olmadığı, sadece SM kullanan oglarda tedavide başarısızlık oranlarının biraz daha az olduğu gösterilmiştir(27). Fox(20) PZA içeren 3 aylık rejimlerin bile etkinliklerini % 85 olarak bildirmiştir. Birinci Hong Kong grup araştırması da, 9 ay haftada 2 ya da 3 ilaç uygulaması ile % 96 kür elde edildiğini, bu sonuçların günlük tedavi ile elde edilen oranlarla hemen hemen aynı olduğunu göstermiştir(26).

Komplike olmayan tüberküloz tedavisinde ilk 2 ay, günlük INH+RMP+PZA (en az 4 hafta olmalıdır. Eğer SM de eklenirse bu süre 2 haftaya düşürebilir), sonra 4 ay günlük INH+RMP kullanımı önerilmiştir. RMP+INH'in 9 ay uygulamasının 6 aylık kullanıma üstünlüğünün olmadığı gösterilmesi tedavi süresi açısından önemlidir(3,5,12,14,29). Ancak kısa süreli kemoterapi uygulamasının, tüberküloz insidensi düşük olan ülkelerde tüm tüberküloz formlarının tedavisinde seçilen bir tedavi şekli olduğu unutulmamalıdır(11).

İlaç Direnci

Tüberküloz basillerinin kullanılan ilaçlara karşı direnç geliştirebilmeleri, klasik tedavi ile başarı oranını azaltmaktadır. Tüberkülozda ilaç direnci ile ilgili 2 durum belirgindir. Bunlardan birisi sekonder ya da edinilmiş direnç (SDR), diğeri ise primer ilaç direnci PDR'dır.

İlacı karşı direnç riski yüksek olan oglarda yetersiz bir tedaviden kaçınmak için uygulanacak strateji nedir?

1- Konu ile ilgili tıbbi ve epidemiyolojik veriler toplanmalıdır. Toplumdaki ilaç direnç oranları tespit edilmelidir. Toplumun değişik kesimlerindeki direnç oranının bilinmesi, risk gruplarının belirlenmesi açısından önemlidir. Tüberküloz ilaçlarına karşı gelişen direnç oranları da tedavinin düzenlenmesi aşamasında, ilaç seçiminde yararlıdır.

Kemoterapinin ilk yıllarda hastaların % 1-3'tünde ilaca dirençli organizmalar tespit edilirken(8), 1983'de 9 ilaç için yapılan hassasiyet test sonuçlarına göre PDR oranı % 6.6

bulunmuştur(7). Büyük oranda Asyalı göçmenler ve hispaniklerden oluşan bir grupta toplam direnç oranı % 35, bir ya da daha fazla ilaca karşı PDR % 23 olarak verilmiştir(6). Amerika Birleşik Devletlerinde 1982-1986 arasında tedavi edilmemiş hastalarda en az bir ilaca dirençli bakteri çıkarma oranı % 8.8 iken, tedavi öyküsü olan hastalarda % 23'dür(8). Grandes ve ark.(24)'nın çalışmasında 279 *M.tuberculosis* isolatı değerlendirilmiştir. En az 1 ilaca karşı direnç % 20, birden fazla ilaç direnci % 10, önceden tedavi öyküsü olanlarda ilaç direnci % 24 bulunmuştur. Hastaların % 13'ü, başlangıçtaki tedavide, organizmanın duyarlı olduğu iki ilaç içermeyen ilaçlarla tedavi edilmişlerdi. PDR en sık INH ve SM'e karşı görülmektedir. RMP ve etambutol (EMB)'e karşı PDR oranı yüksek değildir. İki ilaca birden direnç de nadir bir durum olarak bildirilmiştir(8,13). Carpenter ve ark.(7) total ilaç direncini INH, RMP, EMB, SM için sırası ile % 16.4, 10.6, 3.9 ve 7.8 olarak bulmuştur. Bir diğer çalışmada, total INH ve RMP direnci % 14.6 olarak bulunmuştur(9). Görüldüğü gibi ilaç direnci görülen olgular giderek artmaktadır. Bu artış bazı insan gruplarında daha fazladır. İlaç direnci söz konusu ise, tedavide kullanılacak ilaçların seçimi, tedavide maksimal başarayı etkileyen en önemli faktördür. O halde aşağıda özetlenen faktörler dikkate alınarak tedavi düzenlenirse tedavinin başarı şansı da artacaktır(13):

Artmış direnç riski:

1- Önceki tüberküloz tedavisi:

(a) Hasta ilaç alıyorken hastalık nüks etti ise veya tedavi başarısız ise (çok yüksek risk),

(b) Tedavi yetersiz ise anlamlı risk (kötü ilaç seçimi ve/veya uygun olmayan süre),

(c) Tüberküloz insidensi yüksek olan bir bölgede yaşarken tedavi edilme [(b) ile yakından ilişkili],

2- Yüksek tüberküloz insidensi olan bir alanda yaşamak veya böyle bir alanda doğmak (yaş ne kadar küçük ise risk o kadar yüksektir),

3- İlaç direnci olduğu bilinen bir olgu ile temas etmek,

4- *M.tuberculosis* dişi mikobakterilerle infeksiyon.

Azalmış direnç riski:

1- Daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş olmak,

2- Tüberküloz insidensi düşük olan bir bölgede doğmak ve/veya yaşamak (uzun sürede önemsiz),

3- İlaç direnci olmadığı bilinen bir olgu ile temas etmek.

2- Tanının konfirmasyonu ikinci aşamadır, burada deðinilmeyecektir.

3- Üçüncü aşama: tüberküloz tedavisi hangi ilaçlarla ve ne zaman uygulanmalıdır?

sorularının yanıtlamasıdır. İlaç direnci söz konusu olduğunda kullanılacak kombinasyon dikkatle belirlenmelidir. Direnç kültürlerinin sonuçları çıkışına kadar tedaviye, etkili olduğu bilinen ya da düşünülen en az iki ilaç içeren kombinasyonla başlanmalıdır ya da bu süre tedavi başlamadan geçirilmelidir(22). Çünkü PDR olasılığı yüksek olan hastalarda problem, herhangi bir 2 ilaç kombinasyonda bir ya da her iki ilaca karşı direnç gelişerek tedavinin etkisiz olabilmesidir. Ayrıca, eğer ilaç kombinasyonundaki ilaçlardan birisine karşı PDR varsa, sonuçta ikinci ilaca karşı da SDR gelişme riski vardır.

Tek ilaca karşı PDR varlığı en sık karşılaşılan durumdur. Bunun için alınacak en iyi tedbir tedavinin başlangıcında 3. bir ilaç eklenmesidir. Böylece bir ilaca karşı var olan PDR nedeni ile gelişebilecek SDR riski, diğer iki ilaç vasıtası ile azaltılmış olur(13). İlaç direnci söz konusu olduğunda uygulanacak tüberküloz tedavisinde temel prensipler şöyle özetlenebilir(35):

1- Hastanın daha önce kullanmadığı en az 3 ilaç kullanılmalıdır,

2- Bu ilaçlara karşı duyarlılığın kültür negatif olana dek sürmesi gereklidir,

3- Kültür negatif olduktan sonra, gerekli süre içinde en az 2 ilaç kullanılmalıdır,

4- Hastanın uyumu açısından tedavi kontrol altında sürdürülmelidir.

Örneğin primer INH direnci olasılığı yüksek olan olgularda INH, RMP ve PZA kombinasyonu tercih edilen başlangıç tedavisiidir. Bu olguda gerçekten INH'a karşı PDR varsa RMP+PZA kombinasyonunun etkinliği, INH+RMP kombinasyonu kadar etkili olur mu?, bu durumda tedavi 9 aydan sonra tek INH ile 12 aya tamamlanmalı mıdır? soruları tartışımalıdır.

Gerçekten PZA, ilaç direnci kuşkusuna olan olgularda başlanacak iki ilaçtan birisi olursa direnç oluşumunu önlemek için yeterli olmayı bilir. Çünkü PZA intrasellüler basillere oldukça etkili iken ekstrasellüler basiller üzerine etkisi belirgin değildir. Ekstrasellüler basiller ise ilaç direncinin ortaya çıktığı temel kaynak olarak kabul edilmektedir(22). PDR riski yüksek olgularda bu nedenle başlangıç tedavisine EMB ya da SM eklenerken direnç gelişme olasılığı sorunu çözümlenebilir. EMB, düşük toksitesi, PDR riskinin azlığı, RMP ile birlikte etkin olması gibi nedenlerle PDR riski yüksek olgularda denenebilir. Bu görüslenen dolayı tüberkülozu olguların tedavilerine INH+RMP+PZA+EMB ile başlanması önerilmiştir. Dikkate alınması gerekli bir diğer durum da INH, SM ya da diğer ilaçlara direnç olan olgularda RMP etkin ilaç ise tedaviden genellikle iyi sonuç alırken, INH direnci olan olgularda RMP direnci de gelişirse tedavi şansının azalmasına neden olabilir(13).

Günümüzde ilaç direncinin giderek daha büyük boyutlara ulaşması nedeniyle ilaç direnç olasılığının düşük olduğu bölgelerde yaşayan insanlarda bile, direnç test sonuçları alınana dek INH, RMP, PZA kombinasyonuna EMB eklenmesi önerilmektedir(24,34).

Yeni İlaçlar ve Yeni Tedavi Yöntemleri

İlaç direnci olan olguların giderek artması, klasik tedavi protokollerinin başarısını azaltmıştır. Bu olgularda tedavi için uygun olan ilaç seçenekleri kısıtlıdır. Antitüberkülozu ilaçların büyük bir kısmına atipik mikobakterilerin dirençli olmaları yanında bazı olgularda ortaya çıkan ilaç toksitesi de alternatif ilaç gereksimini artırmaktadır. Ancak tüberküloz tedavisinde yeterli sayıda etkin ilaç yoktur. Bu nedenle tedavi kombinasyonlarına girebilecek etkin yeni ilaçlar araştırılmaktadır. Günümüzde özellikle rifabutin, azitromisin, klaritromisin, fluorokinolonları içeren yeni ilaç rejimleri ve kombinasyonları denenmektedir. Ancak % 50 oranında yanıt elde edilebilmektedir; bu olgularda ölüm oranı da yüksektir(35).

Makrolit grubu antibiyotikler, nötrofil, lenfosit ve makrofajlarda biriktiklerinden intrasellüler infeksiyonlarda önemlidirler. Roksitromisin, uzun yarılanma ömrü, yan etkilerinin daha az olması, fagositlerin aktivitelerini güçlendirici etkisi nedeni ile mikobakteri infeksiyonlarında yeni bir alternatif olabilir(38). Klaritromisin, semisentetik diğer bir makrolit antimikrobial ajandır. Tek başına *M.avium intracellulare* (MAIS) infeksiyonlarının tedavisinde uygulandığında direnç gelişimi söz konusudur. Klaritromisin in-vitro olarak MAIS'ye karşı en az siprofloksasin kadar etkili, amikasin ise EMB ve rifabutinden daha aktif olarak değerlendirilmektedir. Kombinasyon halinde verildiğinde etkili bulunmuştur. Diğer ilaçlarla kombine edildiğinde MAIS'e karşı sinerjik etki elde edilip edilmediği tartışılmaktadır. Kombine tedavide elde edilen başarının temel nedenlerinden birisidir. Bakterinin hücre duvarında bozulmaya yol açarak etkili olur(4).

Mikobakterilerin birçok suşları, beta-laktamaz üreticilerinden dolayı yalnız başına amoksisisine dirençlidirler. Ancak *M.tuberculosis*, *M.soruitum*, *M.bovis*, *M.kansasi*'nın birçok suşlarının amoksisisin+klavulanik asid kombinasyonuna in-vitro olarak duyarlı oldukları gösterilmiştir(43).

Kinolonlar, fagositlerin özellikle sitozollerinde lokalize olarak etkili olurlar. Siprofloksasin ve ofloksasinin MIC₅₀ değerleri, *M.tuberculosis* ve hızlı üreyen mikobakteri suşlarının duyarlılık sınırları içindedir. Bazı fluorokinolonlar, özellikle sparfloksasin, in-vitro olarak makrofaj içinde üreyen mikobakterilere karşı da aktifler. Bazı suşlar (MAIS, *M.scrupulaceum*, *M.chelonei*) bu grup ilaçlara daha fazla oranda direnç göstermemektedirler. Hayvan modellerinde *M.leprae*'nin de bu ilaçlara duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yapılan klinik çalışmalarla klasik kombinasyonlarla kinolonların birlikte kullanılmasının etkin olduğu gösterilmiştir. Fluorokinolonların tek başına kullanılması ile mutasyonal direnç riski söz konusudur. Standart kemoterapi ile yan etki gelişmişse, birden fazla ilaç direnci, başarısız tedavi öyküsü ya da hepatik hastalık varlığında, osteomyelit gibi ulaşılması zor alanlardaki tüberküloz infeksiyonlarında kullanılabileceği bildirilmiştir(37). Yapılan bir araştırmaya göre siprofloksasin, PZA'nın sterilize edici etkisinin yerini dolduramazken, INH gibi bakterisidal ilaçların yerini doldurabilecek bir ilaç gibi görülmektedir(31).

İlaç Formülasyonları

Yapılan bir araştırmada her ilaçın tek tek alınması ve INH+RMP+PZA içeren kombine

ilaç kullanımının etkinliği ve hastaların tedaviye uyumları karşılaştırılmıştır. Kombine ilaç kullanan hastalarda biraz daha fazla bir etkinlik sağlandığı, hastaların ilaçı daha iyi kabullendikleri gözlenmiştir(27). Gerçekten tüberküloz tedavisi sırasında ilaçlar ayrı ayrı alındıklarında kullanılmayabilmektedirler. Bu durum SDR gelişimine neden olabileceğinden, INH+RMP içeren miks preparatların kullanımı önerilmektedir(34). Üç ilaçın birleştirilmesi ile elde edilen preparatlar FDA tarafından onaylanmamıştır. INH ve RMP kombinasyonu olan ilaç ise ABD'de reçetelerin sadece % 11'inde yazıldığı bildirilmiştir. Kombine kemoterapide miks preparatların kullanımı teşvik edilmişdir ABD'de ilaç direncinin giderek büyüyeceği ileri sürülmüştür(15).

Hekim ve ilaç faktörleri aşıldığında hastanın tedaviye uyumu yanında anahtar rol oynar. Bu nedenle tüberküloz tedavisinde, hasta yaşamını kısıtlayıcı da olabilen aşamalı bir yaklaşım önerilmektedir(34).

Hasta Uyumu

Tüberküloz tedavi edilebilir bir hastalık iken niçin hastalığın eliminasyonuna karşı bir direnç ortaya çıkmaktadır ve niçin tüberkülozu olgu sayısı giderek artmaktadır, özellikle de ilaç direnci olan olgu sayısında artma olmaktadır. Bu soruların yanıtlanması sırasında dikkatler giderek bir davranışsal bozukluk olarak hastaların uyumları üzerine çekilmeye başlanmıştır. Hasta uyumu (adherens), hastanın tedavisinin düzenlenmesi ve sürdürülmesinde aktif olarak rol almıştır. Ve hasta ile hekim arasındaki ilişkinin önemini ifade eder. Uyumsuzluk, toplum sağlığı düzeyinde, hastanın tedavisi sırasında ilaç direnci gelişmesine neden olarak tüberkülozun kontrol ve eliminasyonunu engelleyen büyük bir bariyerdir(1). Ancak burada primer sorumluluk hastaya ait değildir. Tüberküloz tedavi sistemi ile hasta uyumu arasında bir ilişkinin söz konusu olduğundan bahsedilmektedir. Gerçekten kliniklerdeki ilaç, hasta ve laboratuvar izlemine ait kayıtların yetersizliği ile belirginleşen, sağlık ekibinden kaynaklanan problemler, hastaların uyumsuzluğundan sorumlu faktörlerdir(41).

Hastanın tedavi süresince düzenli ilaç olması tedavinin başarısında çok önemlidir. Ancak aktif tüberkülozu hastaların 1/3'ü uyumsuzluk nedeni ile düzenli tedavi almamaktır, 1/4'ü 6 aylık tedaviyi bir yıl içinde tamamlayamazken, 1/3 olgu ise kemoprofilaksiyi tamamlayamamaktadır. Tedavinin düzenli olarak sürdürülememesinden sorumlu faktörlerden bazıları aşağıda özetlenmiştir.

- Hastalar çoğunlukla tedavinin başlamasından birkaç hafta sonra kendilerini iyi hissetmektedirler. Bu durumda ilaç almayı unutmaktı ya da ilaç almaya gerek duymamaktadırlar.
- Kültürel faktörler de tedaviye uyumda önemlidir. Tüberküloz ve tedavisi hakkında bilgi ve inançlar hastanın uyumu üzerine kültürel faktörlerin etkisinin açık kanıtlarıdır.
- Bilgilendirme ve diğer hastalarla görüşme olanlığının sağlanması veya hekimin aile üyeleri ile görüşmeler yapması hasta için sosyal destek olmaktadır. İletişim kopukluğu tedaviye uyumu bozabilemektedir.

Hastanın ilaçının sağlık görevlisi tarafından verilerek yuttuğunun görülmesi tedavinin etkinliği açısından önemlidir. Gözetim altında yapılan bu uygulamaya "Supervised therapy" veya "Directly observed therapy (DOT)" denilmektedir. Özellikle ilaç direnci olurlarda, önceden tedavi görmüş nüks olgularında, sosyokültürel ve ekonomik problemlerin bulunduğu gruptarda DOT önerilmiştir(23,29,34). McDonald ve ark.(33) ilaç direnci ve kötü uyum öyküsü olan olgularda DOT uygulamışlardır. Çalışmada hastalar aynı hekim tarafından takip edilmiştir. Ayrıca kliniğe gelişlerde beslenme, klinike uzun süre beklememe, randevuda kolaylık, gerçeklikçe taşıma, ev ziyaretleri ve diğer sağlık problemleri için ücretsiz bakım uygulamışlar, 21 olgudan 2'si dışında başarı elde etmişlerdir. DOT, getirdiği malihet yükü nedeni ile intermittan tedavilerde etkilidir. Ancak hekimler de tedaviye başlarlarken hangi hastaların uyumsuz olabileceğini önceden tahmin edememektedirler. Bu nedenle tüm hastaların DOT uygulaması kapsamına alınması ideal bir önlem olarak önerilmektedir(29).

Cerrahi Tedavi

İlaç direnci nedeni ile tedavide başarısız olunan, lokalize hastalığı olan hastaların seçiminde cerrahi tedavi de gerçekli olabilir(22). Balgandaki mikobakteri sayısı en düşük düzeye indirildiğinde operasyonun yapılması önerilmektedir(23).

Alternatif Tedaviler

İlaç direnci nedeni ile kemoterapiden istenilen etki elde edilemeyen olgularda ıstıtlarak öldürülmüş *M.vaccae* ile immunoterapi uygulanmış ve sınırlı bir başarı elde edildiği bildirilmiştir(18).

Sonuç

Komplike olmamış olgularda klasik tüberküloz tedavisi başarılıdır ve bu tedavinin temel prensiplerinde son 20 yıldır dikkate değer bir değişiklik olmamıştır. Diğer yandan 1980'lere kadar özellikle gelişmekte olan ülkelerin problemi gibi görülen, ilaca karşı dirençli basil oranındaki artış ile paralel giden klasik tedavideki sorunlar dikkate alınmamıştır. Gelişmiş ülkelerde HIV epidemisi ile birlikte ortaya çıkan tüberküloz olgularının, özellikle tedavileri önemli bir problem halini alınca, tedavi protokollerini sorgulanmaya başlanmış, yeni ve etkili ilaçların araştırılması gündeme gelmiştir. Bu çalışmalar sınırlı da olsa aşama kaydetmiş gibi görülmektedir. Asıl problem elde edilen gelişmeleri kendi koşullarımızda yapacağımız çalışmalarla en etkin şekilde uygulamaya sokabilmektir.

KAYNAKLAR

- 1- Addington WW: Patient compliance: the most serious remaining problem in the control of tuberculosis in the United States, *Chest* 76:741 (1979).
- 2- American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children, *Am Rev Respir Dis* 134:355 (1986).
- 3- Bailey WC, Albert RK, Davidson PT, et al: Treatment of tuberculosis and other mycobacterial diseases. An official joint statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis infection in adults and children, *Am Rev Respir Dis* 127:790 (1983).
- 4- Barradell LB, Plosker GL, McTavish D: Clarithromycin a review of its pharmacological properties and therapeutic use in mycobacterium avium-intracellulare complex infection in patients with acquired immune deficiency syndrome, *Drugs* 46:289 (1993).
- 5- Bass JR, Farer LS, Hopewell PC, Jacobs RF: An official joint statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children, *Am Rev Respir Dis* 134:355 (1986).
- 6- Ben Dov S, Benson GR: Drug resistant tuberculosis in a Southern California hospital. Trends from 1969 to 1984, *Am Rev Respir Dis* 135:1307 (1987).
- 7- Carpenter JL, Obnibene AJ, Gorly EW, Neimes RE, Koch JR, Perkins WL: Antituberculosis drug resistance in South Texas, *Am Rev Respir Dis* 128:1055 (1983).
- 8- Cauthen GM, Kilburn JO, Kelly GD, Good RC: Resistance to antituberculosis drugs in patients with and without prior treatment: survey of 31 state and large city laboratories, 1982-1986, *Am Rev Respir Dis* 137(Suppl):260 (1988).
- 9- Chawla PK, Klapper PJ, Kamholz SL, Pollack AH, Heurich AE: Drug resistant tuberculosis in an urban population including patients at risk human immunodeficiency virus infection, *Am Rev Respir Dis* 146:280 (1992).
- 10- Chen WNK, Singh D, Allan WGL: A survey of cases notified, on a voluntary basis, as silicosis in Hong Kong, *Bull Hong Kong Med Assoc* 28:39 (1976).
- 11- Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinaci S: Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries, *Eur Respir J* 4:1288 (1991).
- 12- Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Judson FN, Sbarbaro JA: A 62-dose, 6 month therapy for pulmonary and ekstrapulmonary tuberculosis, *Ann Intern Med* 112: 407 (1990).
- 13- Davidson PT: Drug resistance and the selection of therapy for tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 136:255 (1987).
- 14- Davidson PT: Treating tuberculosis: What drugs, for how long?, *Ann Intern Med* 112:393 (1990).
- 15- Davies PDO: Tuberculosis in the United States, *Am Rev Respir Dis* 147:497 (1993).
- 16- East African/British Medical Research Council Study: Results at 5 years of a controlled comparison of a 6-months and a standard 18-months regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 115:3 (1977).
- 17- Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al: An outbreak of multidrug resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome, *N Engl J Med* 326:1514 (1992).
- 18- Etemadi A, Farid R, Stanford JL: Immunotherapy for drug-resistant tuberculosis, *Lancet* 340: 1360 (1992).

- 19- Farer LS: Chemoprophylaxis, *Am Rev Respir Dis* 125:102 (1982).
- 20- Fox W: Compliance of patients and physicians: experience and lessons from tuberculosis II, *Br Med J* 287:101 (1983).
- 21- Geiter LJ, O'Brien RJ, Snider DE: Short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis: preliminary results of USPHS therapy trial 21 (abstract), *Am Rev Respir Dis* 133:1A205 (1986).
- 22- Glassroth J: Tuberculosis in the United States, *Am Rev Respir Dis* 146:278 (1992).
- 23- Goble M, Iseman M, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR: Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin, *N Engl J Med* 328:527 (1993).
- 24- Grandes G, Lopez-De-Munain J, Diaz T, Rullan JV: Drug-resistant tuberculosis in Puerto Rico, 1987-1990, *Am Rev Respir Dis* 148:6 (1993).
- 25- Helbert M, Robinson D, Buchanan D, Hellyer T, McCarthy M, Brown I, Pinching AJ, Mitchell DM: Mycobacterial infection in patients with the human immunodeficiency virus, *Thorax* 45:45 (1990).
- 26- Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Controlled trial of 6- and 9-months regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong: the results up to 30 months regimens, *Am Rev Respir Dis* 115:727 (1977).
- 27- Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Controlled trial of 2, 4 and 6 months of pyrazinamide in 6-months, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide: results at 30 months, *Am Rev Respir Dis* 143:700 (1991).
- 28- Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council: A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong, *Am Rev Respir Dis* 145:36 (1992).
- 29- Iseman MD, Cohn DL, Sharboro JA: Directly observed treatment of tuberculosis, *N Engl J Med* 328:576 (1993).
- 30- Ji B, Truffot-Pernot C, Lacroix C, Ravaglione MC, O'Brien RJ, Olliari P, Roscigno G, Grosset JH: Effectiveness of rifampin, rifabutin and rifapentine for preventive therapy of tuberculosis in mice, *Am Rev Respir Dis* 148:1541 (1993).
- 31- Kennedy N, Fox R, Kisayombe GM, Saruni AOS, Uiso LO, Ramsay ARC, Nigowi FI, Gillespie SH: Early bactericidal and sterilizing activities of ciprofloxacin in pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 148:1547 (1993).
- 32- Leccocur HF, Truffot-Pernot C, Grosset JH: Experimental short course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide, *Am Rev Respir Dis* 140:1189 (1989).
- 33- McDonald RJ, Memon AM, Reichman LB: Successful supervised ambulatory management of tuberculosis treatment failures, *An Intern Med* 96:297 (1982).
- 34- Nardell EA: Beyond four drugs, *Am Rev Respir Dis* 148:2 (1993).
- 35- Ormerod LP: Drug resistant tuberculosis: problems on the horizons, *Thorax* 48:957 (1993).
- 36- Ormerod LP: Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society, *Thorax* 45:403 (1990).
- 37- Pechere JC: Quinolones in intracellular infections, *Drugs* 45(Suppl 3):29 (1993).
- 38- Rodriguez-Noriega E: Intracellular infections of the respiratory tract, *Drugs Invest* 3(Suppl 3): 3 (1991).
- 39- Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council Study: Clinical trial of 6-months and 4-months regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 119:579 (1979).
- 40- Sudre P, Ten Dam HG, Kochi A: Tuberculosis a global overview of the situation today, *Bull World Health Organ* 70:149 (1992).
- 41- Sumartojo E: When tuberculosis treatment fails, *Am Rev Respir Dis* 147:1311 (1993).
- 42- Third East African/British Medical Research Council Study: Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 118:39 (1978).
- 43- Todd PA, Benfield P: Amoxicillin/clavulanic acid, An Update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use, *Drugs* 39:264 (1990).