

ESKİ DÜŞMANIN DÖNÜŞÜ

TÜBERKÜLOZ

Mevcut kontrol ölçülerinin uygulanması tüberküloz hastalarının teşhisi için ileri tekniklerin geliştirilmesi ve ilaç dirençli *M.tuberculosis* soyunun daha erken ortaya çıkarılmasını kolaylaştıracaktır.

Tüberkülozun şu anki teşhis yöntemi genel olarak, tükürükten alınan bir örneğin mikroskop altında incelenerek bakteri aranması temeline dayalıdır.

*Handan Yavuz
ve
Prof. Dr. Adli Denizli
Hacettepe Üniversitesi, Kimya Böl.
Biyokimya ABD*

Tüberküloz, farklı terminolojilerle, çok sayıda değişik klinik şekillerde ortaya çıkabilir. Önceki yüzyıllarda hastalığın sıklığı ile ilgili sadece yaklaşık tahminler yapılabilmektedir. Tüberkülozun, İngiltere ve Galler'de 1650'de tüm ölümlerin yüzde 20'sinden sorumlu olduğu, sonraki yüzyılda her on yılda bir azalma eğilimi gösterdiği ve 1800'lerde yeniden şiddetlendiği bilinmektedir. Robert Koch'un 1882'de *Mycobacterium Tuberculosis*'i (*M.Tuberculosis*) bulunduğunu açıklamasıyla Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da ölüm oranı tekrar azalarak, nüfusun 100 binde 500'ünden 100 binde 200'üne kadar inmiştir. 20. yüzyılın ilk yarısına kadar kademeli bir azalma devam etmiş ve 1950'lerde etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesiyle bu azalma hızlan-



Mycobacterium tuberculosis kolonilerinin bir stereo mikroskop görüntüsü.

Tüberkülozun çoğu türü mevcut ilaçlarla tedavi edilebilmektedir. Bu hastalığa olan toplumsal ilginin tüberküloz kontrolü için duyarlılığın ve bütçenin artırılmasını sağlayacağı görülmektedir.

1960 ve 70'lerde tüberkülozun varlığı gelişmiş ülkelerde her on yılda bir yüzde 5-10 azalma göstermiş ve tedavide yaklaşık yüzde 100 başarı sağlanmıştır. Ancak bu durumun son 5 yıldır değişmeye başladığı görülmektedir. Hastalığın ortaya çıkış oranı her 100 binde 10-20'lik bir plato değerine ulaşmış ve artmaya başlamıştır. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1985 ve 1992 arasında yüzde 20'lik bir artış gerçekleşmiştir.

M tuberculosis'in ilaçlara dayanıklı bir soyunun ortaya çıkması, Amerika Birleşik Devletleri'nde tehlike verici bir salgının yeniden patlak vermesine neden olmuştur. Streptomisin tüberküloz kullanılmaya başlanmasının ardından, tek bir ilaçla tedavi bir doğal seçimle sonuçlandı ve bu ilaca karşı dayanıklı olan bakteri soyu gelişti. Yeni ilaçların tedaviye katılması ve üç ya da dört ilacın birlikte kullanılmasıyla ilaca karşı direnç

geliştirme problemlerine karşı çözüm getirmek mümkün olabilir. Ancak kompleks kombinasyon tedavileri de uzun ömürlü olmadıkları ve bunlara karşı dayanıklı bakteriler gelişti. Bu çoklu ilaç dirençli soyunun yol açtığı enfeksiyon genellikle en az iki etkin ilaç olan izoniazid ve rifampicine karşı direnç olarak tanımlanır, pre-antibiyotik evredeki oranlarla karşılaştırılabilir derecede ölümcüldür.

Yeniden dirilmenin nedenleri

Gelişmiş ülkelerde tüberkülozun yeniden dirilişi tek bir nedenle açıklanamaz. Tüberküloz ile sosyal yoksulluk arasında çok yakın bir bağlantı vardır. Bu durum birinci ve ikinci dünya savaşı sırasındaki sosyal değişimle birlikte artan tüberküloz nedeniyle ölüm oranlarında açıkça görülebilir. Son yıllarda artışlar şehir merkezlerinde gerçekleşmiş ve değişen yaşam koşullarını yansıtmaktadır.

Daha kötüsü, son yıllarda hastalığın azalma eğilimi tüberküloz kontrol programlarına ayrılan bütçenin düşürülmesi ve hekimlerin bu konudaki deneyimi ve bilgisinin azalması problemlerini beraberinde getirmiştir. AIDS salgını da buna ek olarak önemli bir sebeptir. Genel olarak, M tuberculosis ile enfekte olan kişilerin yaşam süresi riski yüzde 10'dur. Aynı zamanda HIV ile de enfekte olan kişilerde bu oran yılda yüzde 10 artarak ölüme gider. HIV ile ortaya çıkan tüberküloz ABD de hastalığın artmasının önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Örneğin, İngiltere de HIV ve tüberküloz büyük ölçüde farklı nüfus gruplarıyla sınırlanmıştır. İngiltere de tüberküloz oranı özellikle göçmen topluluklarda yüksektir.

Bu noktada endüstrileşmiş batıdan, gelişmekte olan ülkelere dönerek tüberkülozu incelemek gerekir. Hava tasımacılığının ve nüfus göçünün artışıyla, çeşitli ülkeler ya da bölgelerle sınırlı bir kontrol uzun süre faydalı olmayacaktır. Tüberküloz, dünya çapında çözümü gerektiren bir dünya problemi.

Tüberküloz batıda kontrol altında tutulurken, dünyanın diğer tarafında farklı bir durum ortaya çıkmaktadır. Kesin bir durumun ortaya konması zor olsa da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) her yıl tüberkülozdan yaklaşık üç milyon kişinin öldüğünü bildirmektedir. 15-59 yaş grubunda gerçekleşen enfeksiyon hastalıklarının



Sağlıksız ve yetersiz beslenme ve AIDS, ABD'nin iç şehirlerinde tüberkülozun artışının başlıca sorumlusudur.

hemen hemen yüzde 20'si tüberküloz nedeniyle. Gelişmekte olan birçok ülkede HIV'in yayılması önümüzdeki on yılda tüberküloz nedeniyle ölümlerin yüzde dört milyona yükseleceği tahmin edilmektedir. Dünya çapında bir bakış ile, gelişmiş ülkelerde tüberkülozun dirilişinin çok büyük bir buzdağının sadece küçük bir ucunu oluşturduğu açıktır. Penicilin ve streptomycinin başarısının henüz yarım yüzyıl ardından ve biyokimyanın hızla, çok ayrıntılarıyla anlaşılmasına devam etmesine rağmen, insanoglunun bakteriyel enfeksiyona karşı böylesine acı bir yenilgiye uğraması çok şaşırtıcıdır.

Tüberküloz mücadele stratejileri

Tüberkülozun çoğu türü mevcut ilaçlarla tedavi edilebilmektedir. Bu hastalığa olan toplumsal ilginin tüberküloz kontrolü için duyarlılığın ve bütçenin artırılmasını sağlayacağı görülmektedir. Bu durum önümüzdeki birkaç yıl içinde bu artışın tersine döndürülmesini beklemede iyimser olmak için bir nedendir. 1993 yılı için yapılan istatistikler gerçekten de ABD'de bir azalmanın başladığını göstermektedir. Varolan çoklu ilaç

direnci problemlerinin, düzenli olarak takip edilen bir tedavi ile, izole edilmesi de mevcut ilaç direnci problemlerinin kontrolüne faydalı olabilir. Bu iyimser senaryoya rağmen, halen sadece ABD'de tüberküloz salgınının doğrudan ve dolaylı tedavi maliyetinin 2000 yılında toplam iki milyar dolar aşacağı tahmin edilmektedir.

Dünya çapındaki probleme dönülecek olursa, tüberküloz hastasının tedavi etmek için gerekli ilaçların fiyatı ortalama 30 dolar civarındadır. Hastanın hayatını kurtarmanın yanı sıra, erken tedavi hastalığın toplumda yayılmasını da önleyecektir. Bu faktörler göz önüne alındığında, 1993 Dünya Gelişme raporu'nda tüberküloz kontrolü için harcanan her 90 sentin her bir birey için bir yıl sağlıklı yaşamı "satın aldığı" hesaplanmıştır. WHO'nun tüberküloz kontrolü için ek bir 100 milyon dolar ayırması ile önümüzdeki 10 yılda tüberkülozdan ölüm oranı yüzde 50 azalabilecektir. Uygun parasal kaynakların sağlanması için yoğun çalışmalar yapılmalıdır.

Teşhis ve ilaç direnci

Mevcut kontrol ölçülerinin uygulanması tüberküloz hastalarının

teşhisi için ileri tekniklerin geliştirilmesi ve ilaç dirençli M tuberculosis soyunun daha erken ortaya çıkarılmasını kolaylaştıracaktır. Tüberkülozun su anki teşhis yöntemi genel olarak, tükürükten alınan bir örneğin mikroskop altında incelenerek bakteri aranması temelne dayanmaktadır. Daha duyarlı bir yöntem bakterinin laboratuvarında kültürü ile yapılır. Ancak M tuberculosis oldukça yavaş üreyen bir bakteridir ve kültür sonuçları dört ya da altı hafta sonunda alınabilmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak bakteriyel DNA'nın belirli bir kesiminin çoğaltılabilmesiyle şimdi saat mertebelerinde çok az miktarda M tuberculosis'in bile örneklerde tespit edilebilmesi mümkündür ve su an bu tür teşhis kitlerinin ticari olarak geliştirilmesine çalışılmaktadır. Bu teknolojilerin rutin kullanımı gelişmekte olan ülkeler için oldukça pahalıdır, ancak gelecekte daha basit ve ucuz DNA bazlı testlerin geliştirilmesi tüberküloz teşhisi için umut vaat etmektedir.

Mycobakteriyel proteine karşı deni reaksiyonunun izlenmesi M tuberculosis e maruz kalmış kişilerin belirlenmesinde eski bir



Tüberküloz hastaları, bu yüzyılda temiz hava gereksinimlerinin daha iyi karşılanması için dağlarda ya da ormanlarda inşa edilen senatoryumlarda tedavi ediliyorlardı.



yöntemdir. Bu yöneme göre, dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin tüberküloza maruz kaldığı sonucu çıkmaktadır. Mevcut deri testi sağlıklı kişiler ile klinik olarak ilerlemiş hastaları ayırt etmede yeterli değildir ve gelişmiş reaktiflerde etmek üzere özel protein fraksiyonlarının tanımlanması için çok sayıda araştırma yürütülmektedir.

Çoklu ilaç dirençli tüberkülozun getirdiği klinik problemler için, ilaç direncini tespit edecek bir test

geliştirilmesine çalışılmaktadır. Son zamanlardaki mevcut teknikler, laboratuvar kültüründe ilaçların bakteriyel büyüme üzerine etkilerini incelemeye dayalıdır ve daha önce de belirtildiği gibi bu uzun bir işlemdir. Rekombinant DNA tekniklerinin kullanılması ve bu tekniğin optimizasyonu ilaç duyarlılığının teşhisinde oldukça faydalı bir araç olacaktır. Alternatif bir yaklaşım, M.tuberculosis bakterilerinin ilaç duyarlılığını

nasıl kazandığının mekanizmasını anlamaya çalışmaktır. Genetik değişiklikler genellikle anahtar gendeki tek bir nukleotidin mutasyonunu içeren rifampisin, izoniazid, streptomisin ve fluorokinolonlara karşı direncin oluşmasıyla karakterize edilmiştir. Bu bilginin dirençli soyların daha hızlı tanımlanması için kullanılması üzerine çalışmalar devam etmektedir. Çoklu ilaç dirençli tüberkülozdan sorumlu soyların genetik analizi,

bu tedavide kullanılan ilaç direncinin, her biri belirli bir ilaca karşı direnci oluşturan bir seri mutasyon sonucu gerçekleştiğini göstermektedir. Bu soyların ortaya çıkmasının temelinde etkin olmayan tedaviler, örneğin hastanın kombine bir ilaç ile değil de tek bir ilaçla tedavi edilmesi neden olmaktadır. Çoklu ilaç dirençli soyların alternatif yollarla gelişmesi, örneğin ilaç alımı sırasında genetik değişime kurucu bir teorik ihtimaldir ve ilaç

dirençlerinin ayrıntılı olarak incelenmesi önemlidir.

Stratejik araştırmalar için öncelikler

Bu konunun önemi, bir soru olmanın ötesinde, ancak dünya çapında bir problem için yapılanların yeterli olup olmadığı sorusu sorulmalıdır. Şüphesiz mevcut tüberküloz tedavileri gelişmiş ülkelerde hastalıktan korunma ve kontrol bakımından oldukça kuvvetli bir araç sunmaktadır. Fakat,

bu tedavi gelişmekte olan artan hastalık eğilimini tersine çevirmeye yeterli olacak mıdır? Afrika ülkelerindeki oldukça etkin kontrol programlarına rağmen örneğin Tanzanya'da hastalığın artış eğilimi halen yükselmektedir. Çabaların şu anki imkanlarla sınırlandırılmayacağı ve yeni stratejilerin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Tüberkülozun canlanmasında bu konuda stratejilerin geliştirilmesine olan ilgiyi de canlandırmış ve ay-

rica bu konuya ayrılan bütçenin de artırılmasını sağlamıştır.

Tüberküloz için en etkili "kısa süreli ilaçla tedavi", en az altı aylık bir süreyle üç ilacın kullanımını gerektirmektedir. Bu tür bir tedavi uygulanması gelişmiş ülkelerde biraz problemli ve gelişmekte olan ve iyi organize olmuş bir sağlık sisteminden yoksun olan ülkelerde de oldukça zordur. Uzun tedavi dönemi kuluçka dönemindeki henüz etkisiz olan ve ilaç etkisine dayanıklı bakteriler için gereklidir. Kuluçka döneminin moleküler düzeyde anlaşılması, tüberküloz tedavi süresinin kısaltılmasını sağlayacak ilaçların geliştirilmesini sağlayacaktır.

Moleküler genetik yöntemlerinin uygulanması, son yıllarda bakteriyel patoloji alanında çalışmaları hızlandırmış ve mycobacteria'nın genetik olarak anlaşılmasında da önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Mycobacteria'ya gen aktarılması için teknikler mevcuttur ve M.tuberculosis ve M.laprea genomlarının nükleotid dizilerinin belirlenmesi için çalışmalar yürütülmektedir. Bu gelişmeler M.tuberculosis'in temel bi-

yolojisine ışık tutacak ve enfekte olan konakçı ile arasındaki etkileşimlerin anlaşılması için daha ras-yonel bir ilaç tasarımına olanak tanıyacaktır.

M.tuberculosis ile enfeksiyonun sonucu immün cevaba önemle bağlıdır. İmmün cevabın artırılması tüberkülozun önlenmesi ve ayrıca tedavinin desteklenmesi için oldukça çekici bir stratejidir. Geçen yüzyıl boyunca bilimadamları bu teoriyi pratikte gerçeğe aktarmak için uğraştılar ancak, sonuçta tüberkülozda immün tepkinin gücünün kullanılmasında daha başarılı olan, yukarıdaki etkinin tam tersine yıkıcı bir etki gösteren HIV oldu. Geliştirilen en yaygın tüberküloz aşısı, Fransız bilimadamları Calmette ve Fuerin tarafından bu yüzyılın başlarında geliştirilen bir mycobacterium bovis izolatı olan BCG'dir. BCG çok sayıda hayvan modelinde etkin bir aşı olarak davranmış ve insan çalışmalarının da yüzde 70'inden fazlasında koruyucu etkisi gösterilmiştir. Ancak, diğer çalışmalarda BCG tüberkülozun baskın formlarına karşı pek etkin bir koruma sağla-

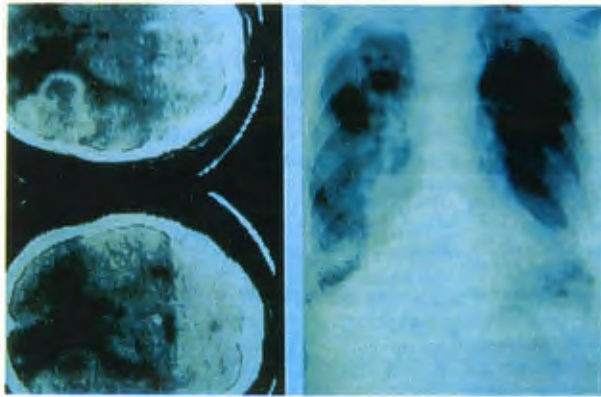
yamamıştır. BCG çalışmaları uzun süre denenmiş ve tartışılmıştır fakat, başarısızlığının ardında yatan mekanizmalar halen tahminlerden ibarettir.

BCG'nin karmaşık ve hazin tarihi, tüberküloz aşısı geliştirilmede karşılaşılan güçlükler için önemli bir ders konusu oluşturmaktadır. Ancak son zamanlardaki gelişmelerin ışığında M.tuberculosis'in temel bivololisin de anlaşılmasıyla daha etkin tüberküloz aşısı geliştirilme yolundadır. Hastalığı önlemede yeni bir aşı geliştirilirken, aşı geliştirilmesi yolunda çalışmalar da değişik insan topluluklarından farklı tepkiler verebilecek bireylerin de korunabilmesi için sürekli devam edecektir. Tüberkülozdan korunma hücrel immün sistemin düzenlenmesine bağlıdır. T lenfositlerin aktivasyonu ve uygun medyatör türlerinin salımı arasındaki denge. Bu düzenleme oldukça karmaşık ve ancak çok temel haliyle anlaşılırken, tüberkülozda karşılaşılan problemler çok sayıda immün hastalıkta da ortaya çıkmaktadır: alerji ve arthrit gibi ve çok sayıda bilimadamların ilgi alanını oluşturmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde tüberkülozun yeniden dirilişi artan ilgi ve kontrol programlarının güçlendirilmesi ile önenebilirken, global tüberküloz, sadece global yeni çözümler geliştirilmesi çabası ile halledilebilir.

21. yüzyılda milyonlarca insanın, 19. yüzyılda olduğu gibi, tüberküloz gibi bir hastalık yüzünden ölmesine izin vermemek için uygun parasal, insani ve bilimsel kaynakların bu konuya yönlendirilmesi gereklidir. ●

Kaynak: Odyssey



Solda: Beyindeki tüberküloz apselerinin tomografi görüntüsü. Sağda: Doku fibrozu eşliğinde tüberkülozun X-ışınları görüntüsü.