

## TÜBERKÜLOZDA DİRENÇLİ OLGULARIN EPİDEMİYOLOJİK ÖNEMİ VE TEDAVİ PRENSİPLERİ

### Epidemiological importance and treatment principles of drug resistant cases in tuberculosis

Şeref Özkara<sup>1</sup>

**Özet:** Tüberküloz (tb) hastalığı, son 10 yılda yeniden dünyanın önemli bir sağlık sorunu olarak gündeme girmiştir. İlaç direnci konusu bu sorunun en önemli parçalarından birisidir. Dünyada, tb ilaç direnci oranları, hastalığın kontrol altına alınabildiği ülkelerde azalırken, hastalık insidansının veveya HIV enfeksiyonunun yaygın olduğu ülkelerde yüksektir. Ülkemizde primer ilaç direnci %14 ya da daha yüksektir; sekonder ilaç direnci ise %38'in üzerindedir. Bu yüksek direnç oranları yanında çok-ilaca dirençlilerin oranı da acilen konuya ulusal bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Direnç oranının yüksekliğini tahminde bazı epidemiyolojik özellikler yararlı olmaktadır: Tedavi almıyorsa, dirençli basille temas öyküsü varsa, tb prevalansı yüksek ülkede yaşıyorsa, HIV müspetse ya da İV ilaç kullanıyorsa direnç oranlarının yüksek olmasını bekleriz. Bir toplumda tb ilaç direncini yoketmek için, öncelikle hastalığın prevalansını düşürmek, yani yeni hastaları başarıyla tedavi etmek gereklidir. Tedavisi başarısız olan ya da nüks görülen hastaların yeniden tedavisi çok kritik bir karardır ve belli merkezler dışında yapılmamalıdır. Tedavi başarısız olursa, hasta kronikleşir, çok pahalı ve yan etkileri fazla, fakat etkisi daha az ilaçlarla hastane tedavisi gerekir. Dirençli tüberküloz konusu, bu nedenle, ülkemizde tüberküloz kontrol programının çok önemli bir sorunudur.

**Summary:** Epidemiological importance and treatment principles of drug resistant cases in tuberculosis (tb), has gained importance as a health problem of the world in the last 10 years. Drug resistance is one of the most important parts of this problem. Drug-resistant tb ratios, is decreasing in the countries where the disease is controlled successfully, while it is high in the countries where the incidence of disease is high and/or HIV infection is prevalent. Primary drug resistance is 14% or more and acquired drug resistance is 38% or more in Turkey. With these high drug resistance rates and high ratios of patients with multi-drug resistant tb bacilli, importance of the subject is clearly seen. Some epidemiological factors help us to guess the high drug resistance: previous treatment, history of exposure to resistant bacilli, living in a high tb prevalent region, HIV positivity, and being an IV drug user are factors associated with high drug resistance. To decrease drug resistance in tb in a community, new patients must be treated successfully. Thus, entry of new cases to the pool of resistant patients is prevented. Retreatment of the unsuccessful cases and those with relaps needs a critical decision and must not be done other than specific centers. When retreatment is unsuccessful, the patient becomes a chronic case; hospital treatment with very expensive drugs, having high side effects, but lower are then used, and mostly the success rate is low. For this reason, drug resistant tb subject is a very important problem of tb control in Turkey.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberküloz, İlaç direnci, Epidemiyoloji, Tedavi

**Key Words:** Tuberculosis, Drug resistance, Epidemiology, Treatment

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merk. ANKARA  
Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi. Uzm.Dr.1.

Geliş tarihi: 27 Mart 1995

## I. DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ EPİDEMİYOLOJİSİ

### A. Dirençli tüberküloz konusunun güncelliği:

Tüberkülozda direnç sorunu streptomisin tedavisi ile birlikte ortaya çıkmış ve tedaviyi bir gölge gibi izlemiştir. Son 10 yılda konu tüm dünyada öne çıkmıştır. Bunun nedenleri:

-HIV pandemisi ile birlikte tüberküloz (tb) vakalarının artması,

-HIV enfeksiyonlularda, dirençli, özellikle de çoklu-ilaç direnci ("multi-drug resistant", MDR) olan tb'luların artması,

-PPD cilt testinin değerinin azalması,

-AIDS'li hastalarda izoniazidin (INH) koruyuculuğu hakkındaki sorular,

-Tedavi uyumsuzluğu konusundaki duyarlılığın artması,

-Göçlerin artması,

-Hastane (nozokomiyal) ve kurum salgınlarının ortaya çıkması,

(hastadan hastaya / hastadan sağlık personeline / sağlık personelinden sağlık personeline bulaşmalar) gibi özellikle sanayi toplumlarının önüne çıkan tablodur (1). HIV enfeksiyonunun yolaçtığı tablo ve tb sorununun önemini koruması nedeniyle, Dünya Sağlık Örgütü de önceliklerini yeniden belirlemiştir (2).

### B. Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar:

Son dönemde bulunan moleküler teknikler, hastalığın hızlı tanısında ve ilaç direncinin erken tanısında yeni çözümler sunmuştur. Polimeraz zincir reaksiyonu ("polymerase chain reaction" - PCR), erken ve duyarlı bir şekilde basili saptamamıza yardımcı olmaktadır (3). PCR yöntemi bize basilin *M. tuberculosis* ya da *M. avium-intracellulare* mi olduğunu da söyleyebilir. Bunun önemi, HIV müspet kişilerde, her iki mikobakteri türünün de hastalık etkeni olabilmesindedir. Mikobakteri genine lüsiferaz taşıyan bir fajın eklenmesi ile ilaç duyarlılığı çok hızla yapılabilmektedir (4).

Bu yeni teknikler direnç mekanizmalarını anlamamızda da yardımcı olmuştur:

-Zhang ve ark. (5), INH dirençli basillerde katalaz-peroksidaz geninde delesyonlar göstermişlerdir.

-Banerjee ve ark. (6), *Mycobacterium smegmatis* ve *Mycobacterium bovis*'te mikobakteriyel INHA geninde INH ve etiyonamide direnç oluşturan bir mutasyon göstermişlerdir.

-Telenti ve ark. (7), rifampisine (RIF) dirençli suşlarla çalışmışlardır. Suşların çoğunda RNA polimeraz  $\beta$  altbirimini (rpo $\beta$ ) kodlayan gende tek basamaklı mutasyonlar saptamışlardır. Bu araştırmacılar, RIF'e dirençli suşları hızla saptamak için PCR ve tek-zincir konformasyon değişikliği (single-strand conformation polymorphism-SSCP) tekniklerini kullanarak bir yöntem geliştirmişlerdir (8).

### C. Dünyada primer ilaç direnci:

Dünyada primer ya da inisiyal direncin dağılımı konusunda birkaç temel gözlem yapabiliriz: Gelişmiş ülkelerde %10'un altında iken, 1990'larda ABD'de %10 değerinin üzerine çıkmıştır. New York kentindeki direnç artışı dikkat çekicidir. Primer ilaç direnci, 1982-84 te %10 iken, 1991'de %23 olmuştur (9). Asyada (Hindistan, Çin, Pakistan), Orta-Güney Afrika'da ve Latin Amerika'da %20'lerin üzerindedir (10). Japonya, Avustralya, Amerika'nın belli kesimleri ve Avrupa'da %10'un altındadır. Bunun dışında kalan bölgelerde %10-%20 arasında inisiyal direnç yayılmıştır (11, 12). Tb insidansının artması direnç riskini artırmaktadır. HIV enfeksiyonunun yaygınlığı da tb ilaç direncinde artışa yol açmaktadır (13).

### D. Türkiye'de ilaç direnci sorununun boyutları:

Türkiye'de tb'da direnç sorunu vardır. Ülkemizde dirençli hastaların oranı yüksektir.

Verem Savaş Genel Müdürlüğü İstatistik Cetveli-Örnek 13'lerden 1974-1983 arasında saptanan primer direnç oranları, her bir majör ilaç için %9,9 ve üzerindedir (14). Fakat bu yayımda yer alan vakaların seçilmiş olması, yani özellikle dirençli olabilecek hastalarda duyarlılık testi yapılmış olması, çalışmanın değerini düşürmektedir.

Son 20 yılda İstanbul, İzmir ve Ankara'da belirli hastanelerde yapılan çalışmalarda primer direnç oranları tablo I'de görülmektedir. Ülkemizde yüzde

14 ile %26 arasında değişen bu oranlar, tb ilaçlarına karşı direncin önem taşıdığını göstermektedir (15-22).

Ülkemizde primer RİF direnci, bazı hastanelerin verileriyle birlikte şekil 1'de görülmektedir. Son 10 yılda yapılan dokuz ayrı çalışmada bu oranın yaklaşık %5 düzeyinde ve üstünde olduğunu görüyoruz (15-19, 21-25).

MDR tanımına en az İNH ve RİF'e karşı dirençli basili olan hastaları alırsak, ülkemizde primer MDR 1990'larda yaklaşık %5'dir (15, 17, 21, 23). Bu iki ilacın, özellikle de RİF'in tb tedavisindeki önemi bilinmektedir. RİF direncinin varlığı, tb tedavisinin önüne çok önemli bir engel koymaktadır. İNH ya da SM direnci ise tek tek ya da birarada bugünkü tedavi rejimimiz açısından sorun oluşturmamaktadır (26).

Sekonder ilaç direncinin son on yıllık dönemde %38 ile %66 arasında değiştiğini Tablo II'de görmekteyiz (16, 18, 21, 22, 24),

Sekonder RİF direncinin ise %25 ile %41 arası oranlarda olduğunu görmekteyiz (16, 21, 22) Tablo III.

*E. İlaç direnci oranının yüksek oluşunda rol oynayan faktörler:*

Tüberkülozda ilaç direnci, bazı faktörlerle ilişkilidir. İlaç direncinin artışıdaki HIV seropozitifliğinin rolü, direnç oranı yüksek ülkelerden olan göç gibi Amerika ve Avrupa ülkelerini ilgilendiren sorunlar şimdilik ülkemizin sorunu değildir. Ülkemiz, hastalığın yüksek insidans gösterdiği bir ülkedir. Yüksek insidans, direnç oranlarının yüksekliği ile birlikte gitmektedir.

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi'nde (AGHH) 1990 yılında kültür müspet bulunan hastaları, ilaç dirençliliğinde rol oynayan faktörler açısından inceledik (27).

1. Tb tedavisi görmüş olan (bir ay ya da daha fazla) hastalarda direnç oranı, hiç tedavi görmeyenlere göre yüksek bulunmuştur. Bu konuda yapılan bütün çalışmalarda sekonder direnç, primer

ya da inisiyal dirençten yüksek bulunmaktadır. Daha önce tedavi görmüş olanlarda % 39,5 (107 / 271), görmemiş olanlarda % 13,9 (95 / 680) oranında direnç saptadık ( $p < 0,01$ ) (27).

Önceki tedavinin süresi arttıkça direnç oranlarının arttığı da yayımlanmıştır (28, 29). Boratav ve Yüksel (29) 1963'de (parantez içinde dirençli/toplam vaka sayıları verildi):

-Yeni vakalarda %19,2 (10 / 52),

-Bir yıldan az tedavi görmüşlerde % 38,4 (20 / 52),

-Bir yıldan fazla tedavi görmüşlerdeyse %62,1 (18 / 29) oranında direnç bulmuşlardır.

2. Bizim hasta popülasyonumuzda kavite varlığı ile direnç ilişkisi incelendiğinde:

-Yeni kaviteli vakalarda %12,9 (42/324),

-Kavitesiz vakalarda %14,9 (53/356) direnç gözlenirken ( $p > 0,05$ );

-Eski kaviteli vakalarda %41,4 (78/191), kavitesiz vakalarda %35 (28/80) direnç vardı ( $p > 0,05$ ) (27). Kimi çalışmalarda kaviteli hastalarda direnç riskinin arttığı bulunurken, basil popülasyonunun büyük oluşunun direnç yüksekliğine neden oluşturduğu belirtilmektedir (30, 31). Canetti'nin çalışmasında (32): uzun süre tb kemoterapisi almış hastaların rezeksiyon uygulanmış akciğerlerinde, basil popülasyonu büyüklüğü ile dirençli basil sayısı orantılı bulunmuştur. Birkaç ilaç kullanılmışsa, basil popülasyonu büyük olan grupta direnç gelişen ilaçların sayısı daha fazla bulunmuştur.

3. Hastaların cinsiyetleri ile direnç oranları arasındaki ilişki incelendiğinde; hem yeni hem de eski olgularda erkeklerde direnç görülme oranı daha fazladır (fakat bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı değildir) (27).

4. Hastaların yaşları ile direnç oranları arasındaki ilişki incelendiğinde: primer dirençli hastaların yaş ortalaması, yeni hastaların tümünün ve ilaçlara duyarlı grubun yaş ortalamalarından daha düşüktür (27). Genç yaşta direncin daha fazla görüldüğü yayımlanmıştır (33, 34).

5. Çalışmamızda yer alan hastaların, yaşadıkları

coğrafi bölgelere göre primer direnç oranları incelendi. Otuzdan çok hastanın olduğu bölgeler içinde en yüksek primer direnç oranı Doğu Anadolu Bölgesindedir (%16,4, 9/55). İç Anadolu (%13,5, 63/467), Karadeniz (%13,3, 8/60) ve Güney Doğu Anadolu (%13,2, 5/38) bölgelerinde direnç oranları birbirlerine yakındır. Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerinden gelen yeni vakaların sayıları 30 sayısına ulaşmadığından oranları verilmemiştir. Bu hastalar, bölgelerinden rasgele seçilmiş hastalar değil, Ankara'ya, AGHH'ne başvurup yatırılan hastalardır. Bu nedenle direnç oranları ihtiyatla değerlendirilmelidir. Hastaların sekonder ilaç direnç oranları içinde en yüksek oran Güney Doğu Anadolu ve ikinci yüksek oran Karadeniz bölgesinde saptanmıştır (27). Bu iki bölge, 1982'de yapılan Türkiye prevalans çalışmasında en yüksek prevalansın saptandığı bölgelerdir (35). Sekiz yıl önceki prevalans yüksekliği ile sekiz yıl sonra sekonder direnç oranlarının yüksek olması arasında bir bağlantı olması muhtemeldir.

6. Ek hastalık bulunması ile dirençlilik ilişkisi incelendiğinde diabetes mellitus ve malignansinin fark göstermediği saptandı. Mide barsak operasyonu geçirmiş olanlarda sekonder rezistansın yüksek olması (5/9, %55,6), rakamların küçüklüğü nedeniyle istatistiksel olarak yorumlanamamaktadır; fakat ilaç emilim bozukluklarının sekonder direnç yaratabileceğini hatırlatması bakımından değerlidir (27).

Özetle, hasta tedavisini sürdürürken müspet kalmıyorsa, önceden tedavi almıyorsa, dirençli tüberkülozlu ile temas öyküsü varsa, IV ilaç kullanımı varsa, HIV müspetliği varsa dirençli olma olasılığı yüksektir. Önceden tedavi görmüş hastalarda kavite varlığı da bir dirençlilik göstergesi olarak alınabilir.

**Tablo I.** Türkiye'de M. tuberculosis'in izoniazid, rifampisin, etambutol ve streptomisine karşı primer direnç oranları.

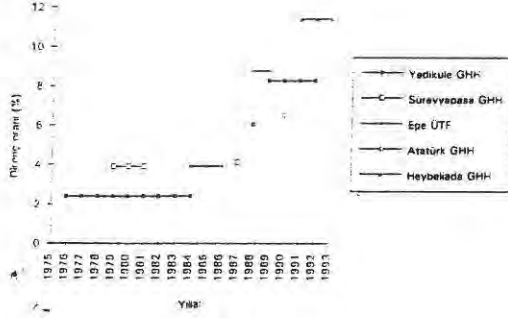
\*Yukardaki 4 ilaca ek olarak pirazinamid direnci de çalışılmıştır.  
(ÜTF: Üniversitesi tıp fakültesi, GHH: göğüs hastalıkları hastanesi)

Hastane	Yıllar	İlaç direnci oranı (%)	Kaynak
Yedikule GHH	1976-1984	24,6	15
Yedikule GHH	1989-1992	21,6	16
Süreyyapaşa GHH	1979-1981	11,3	17
Süreyyapaşa GHH	1987	18,2	18
Ege ÜTF	1984-1986	23,3	19
Atatürk GHH	1989	15,6	20
Atatürk GHH	1990	13,9	21
Heybeliada GHH*	1991-1993	25,6	22

**Tablo II.** Türkiye'de M. tuberculosis'in izoniazid, rifampisin, etambutol ve streptomisine sekonder direnç oranları.

\*Yukardaki 4 ilaca ek olarak pirazinamid direnci de çalışılmıştır.  
(ÜTF: Üniversitesi tıp fakültesi, GHH: göğüs hastalıkları hastanesi)

Hastane	Yıllar	İlaç direnci oranı (%)	Kaynak
Ege ÜTF	1984-1986	23,3	19
Süreyyapaşa GHH	1987	18,2	18
Yedikule GHH	1989-1992	21,6	16
Atatürk GHH	1990	13,9	21
Heybeliada GHH*	1991-1993	25,6	22



Şekil 1. Türkiye'de primer rifampisin direnç oranı (GHH= göğüs hastalıkları hastanesi, ÜTF= üniversitesi tıp fakültesi)

## II. DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZLA SAVAŞ VE DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ HASTASINA YAKLAŞIM

### A. Direnç oluşumuna karşı korunma:

Tıpta korunma önce gelir. Hastalıkları önleyici tedbirler alınmalı, buna karşın hastalık yine de ortaya çıkarsa tedavi edilmelidir. Dirençli tb konusunda da koruyucu tedbirlere öncelik verilmelidir. Ulusal bir program çerçevesi içerisinde:

1. Birinci sırada gelen tedbir, yeni tb hastalarının tedavisini başarıyla tamamlamak olmalıdır. (Yeni vaka, bir aydan daha uzun süre tb tedavisi almamış bir tb hastasıdır). Tanı konulmuş hastalarda en azından Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) %85'lik tedavi başarıları hedefine ulaşılmalıdır (2). Bunun sonucunda toplumda tb insidansı azalması yanında dirençli hale gelen ve kronikleşen hasta oranı da azalacaktır. Dirençli basil saçan hastaların ortadan kaybolması, primer direnç oranının düşüşüne yol açacaktır. Bu amaçla hastaların tedavi

tamamlanana kadar sıkı takibi, ilaçlarını yutup yutmadıklarının kontrolü ve gerekirse doğrudan gözetimli tedavi (DGT) denilen ilaçları hastaya götürüp yutturma uygulaması yapılmalıdır. İyi bir kayıt sistemi, eğitilmiş personel ve denetim bu işin zorunlu önkoşullarıdır. DGT yapılamadığı durumlarda kombine ilaç preparatları ve hastanın ilacını alıp almadığının değişik yöntemlerle kontrolü yapılmalıdır. DGT uygulanan Denver'deki bir çalışmada, klasik yöntemle (hastanın ilaçlarını kendisinin aldığı) 6 aylık tedavide %61; 9 aylık tedavide ise %51 tedavi başarıları sağlanırken, DGT ile %90 başarı sağlanmıştır (36). Pekin'de yapılan bir çalışmada ise 10 yıllık bir dönemde yıllık %17 bir prevalans azalması sağlanmıştır (37).

2. İkinci öncelik tedavisi başarısız olan ve relaps gösteren hastaların yeniden tedavisine verilmelidir.

a. Tedavi başarısızlığı, yeni tb hastasının tedavisi sürerken beşinci-altıncı aylarda basil müsbetliğinin sürmesi ya da müsbetliğin yeniden belirmesidir. Tedavi başarısızlığının nedenleri:

-yetersiz tedavi verilmesi (ilaç seçimi / süre / doz),  
tb konusunu bilmeyen hekimlerin verdikleri yetersiz tedavi rejimleri, doktorun tedavinin süresi konusunda yaptığı hatalar, ilaç dozunun (3 X 1) gibi rasgele yazılması ya da isovit 1 tablet/gün yerine 100 mg.lık INAH preparat adı yerine 100 mg.lık isovit verilmektedir), piyasada bulunan morfozinamidin (piazolina) 3 gram verilmesi gerekirken 2 gram verilmesi gibi.

-Hastanın ilaçları düzensiz alması ya da almaması,  
-İlaçların yeterince emilmemesi,  
-İlacın lezyona penetre olmaması,  
-İlaç yan etkileri, toksisitesi,  
-İlaç direnci,  
-Ağır hastalık nedeniyle tedavinin etkisinden önce hastanın ölmesi olarak sıralanabilir.

Tedavi başarısızlığında hastanın ilaçlarını kullanıp kullanmadığı, kullandıysa düzenliliği öğrenilmelidir. İlaçlara duyarlılık testi istenmelidir. Yeniden tedavi ("retreatment") planı yapılmalıdır.

b. Relaps ya da nüks, etkin bir tedaviden sonra balmı menfileşmiş, kür sağlanmış bir kişide

yeniden tb gelişmesidir. Relapslar genellikle ilk 12 ayda görülür, bu nedenle kemoterapi rejimlerinin uzun dönemde etkinliğini değerlendirmede kullanılır.

-Basil genellikle ilk tedavideki ilaçlara duyarlıdır. Bu durumda aynı tedavi verilebilir, fakat süre daha uzun tutulmalıdır.

-Relaps dirençli suşlarla olabilir. Bu nedenle bir ya da iki yeni ilaç eklenmemelidir. Yeni ilaçlarla tedavi kararı verilirse yeni bir ilaç rejimi kullanılmalıdır. Yeniden tedavide DSÖ'nün önerdiği rejim şu şekildedir (38): (H-izoniazid, R-rifampisin, Z-pirazinamid, S-streptomisin, E-etambutol. Baştaki rakam, ay olarak tedavi süresini, altta yazılan rakamlar da haftada kaç gün ilaç kullanılacağını belirtir.)

-Başlangıç dönemi: 2HRZSE + 1HRZE

-Teksif (-) ---> idame tedavisi: 5H3R3E3 ya da 5HRE

-Teksif (+): başlangıç dönemi 1 ay daha uzatılır.

-4. ay sonunda teksif (+) ise tedaviye birkaç gün ara verilip balgam kültüre gönderilir.

Sonra idame tedavisine devam edilir.

3. Tedavi başarısızlığı ya da relaps durumlarında yeniden tedavi diye adlandırabileceğimiz ikinci kez tedavi gerekmektedir. Bu tedavinin yapılmasında dikkat edilmesi gereken önemli noktalar vardır:

1-Öncelikle bu tedavinin çok önemli olduğu kavranmalıdır. Çünkü, hasta ya kür ya da kronikleşme şeklindeki bir yol ayrımındadır. Hedef kür olmalıdır.

2-Verilecek tedavi o hastaya özgü bir tedavi olmalıdır (bireysel tedavi). Bu nedenle

a) Hastayı program koşullarını uygulayan bir kişi değil deneyimli bir uzman ya da uzmanlar grubu tedavi etmelidir.

b) Hastanın önceki kemoterapi öyküsü, ilaç alma düzeni, sosyal koşulları iyi değerlendirilmelidir.

c) İlaç duyarlılık testleri yapılmalıdır. [İlaç duyarlılık testlerine bakarak yeni tedavi rejimi kurmak ve ilaçları belirlemek konusunda ciddi kaygılar vardır. Çünkü çok güvenilir laboratuvarlarda bile aynı suş için farklı direnç sonuçları verilebilmektedir (39). Bu nedenle, daha önce en az iki ay kullanılmış ilaçların yeni rejimde kullanılmaması

eğilimi vardır. Dirençli olsa da, daha önce kullanılsa da İNH yine de kullanılmalı mıdır? International Union Against Tuberculosis'in 1969'da yaptığı çok merkezli bir çalışma sonucunda İNH'nin yukarıdaki koşullarda kullanılmaması önerilmiştir (Hong YP, DSÖ'nün Japonya'da düzenlediği 1991 kurs notlarından alınan bilgidir)].

3-Eski tedavisine bir ilaç ya da iki ilaç eklenmesi son derece sakıncalıdır. Sınırlı sayıdaki tb ilaçlarının harcanması mümkündür.

4-Süre konusu tartışmalıdır. Balgam menfileştikten sonra kullanılan ilaçlara göre 12-24 ay tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

5-Bu hastaların takibinde Verem Savaş Dispanserleri (VSD), tedaviyi yapan hekime destek olmalıdırlar. VSD, tedavi planı, ilaç seçimi, süre konularında değil; ilaç temini, hasta takibi, hastaya ve ailesine sosyal destek olmak noktasında yardımcı olmalıdır.

6-Yan etkiler konusunda özel bir duyarlılık gereklidir.

7-Hastaların hastanede tedavi edilmeleri tercih edilmelidir.

## B. Kronik vakaya yaklaşım ve tedavisi:

İlk tedavi başarısız oldu, ya da relaps görüldü. Yeniden tedavi yapıldı. Bu da başarısız oldu. Hasta kronik vaka tanımına girmektedir. Sürekli zayıflama ve diğer semptomlar; fibrotik, büyük kaviteli lezyonlar; her balgamda besiyerinde üremiş gibi basil çıkması tablonun parçalarıdır. Tedaviye uyumsuz bir hasta bile yaşadığı deneyimler sonucu uyum gösterme çabasına girmiştir; fakat tedavi daha da zorlaşmıştır. Bir tb tedavi rejimi kurabilmek için yeterli koşulları sağlayan yeni ilaç adları kalmamıştır. (Bu durumu "yeniden kemoterapi öncesi döneme dönmek" şeklinde niteleyenler vardır). İlaç adları bulunsa bile ilaçlar Türkiye'de yoktur, pahalıdır.

İkinci grup tüberküloz ilaçları: etiyonamid, sikloserin, kapreomisin, kanamisin, para-aminosalisilik asid, tioasetazon'dan oluşur.

Alternatif olabilecek, in vitro duyarlılıkları olan ilaçlarsa: florokinolonlar (ofloksasin, siprofloksasin, sparfloksasin, levofloksasin), amoksisilin/klavulanat, amikasin, klofazimin,

rifabutın, yeni makrolidlerdir (40).

Gerekli bütün laboratuvar koşullarının ve ilaçların sağlanabildiği, hastaların iyi izlendiği koşullarda bile İNH ve RİF dirençli vakalarda tedavide ancak %56 hastada kür sağlanabilmiştir (41). Tedavide uyulması gereken kurallar yukarıda sıralanmış olan yeniden tedavi kurallarıdır. Hastanın tedavisinde in vitro direnç sonuçları da gözetilerek, daha önce iki aydan fazla kullanmadığı ilaçlardan oluşan dört, beş, mümkünse altı ilaçlı bir tedavi rejimi planlanmalıdır.

Hastalarda cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. Cerrahi tedavi yalnız bir akciğerle sınırlı ya da bir lobe tutmuş hastalık için değil iki taraflı hastalık için de düşünülmelidir. ABD-Denver'de 57 çoklu ilaç direnci olan hastaya cerrahi uygulanmış; yaşayan 50 hastadan 49'u balgam menfi kalmıştır. Bu hastaların çoğunda bilateral lezyon varken kaviteli tarafa cerrahi uygulanmıştır (42, 43).

Ülkemizde dirençli/kronik hastaların tedavisinde uzmanlaşmış merkezler kurulmalı ve gerekli imkanlar sağlanmalı, tb savaşında görev alan tüm

doktor ve personel bu konuda eğitilmelidir. Öncelik, yeni hastaların başarılı tedavisine verilmeli; tedavi başarısızlığı ve relaps durumlarındaki tedavinin büyük önem taşıdığını dikkate alarak bu tedaviye uzmanlaşmış merkezlerdeki ekipler dışında kimsenin el atmaması sağlanmalıdır. Beş majör tb ilacı dışında tb ilacı kullanımı, yani yeniden tedavi "dirençli tb tedavi merkezleri"nin yetkinde olmalıdır.

Kuzey Teksas'ta yapılan bir çalışmada klasik (hastanın ilaçlarını kendisinin aldığı) tedavi ile DGT'nin epidemiyolojik etkileri karşılaştırılmıştır (44): 1980-1986 arasında klasik tedavi verilen 407 hastada tedavi sonunda, relaps oranları, primer ve sekonder ilaç direnci sonuçları yüksek kalırken (sırasıyla %20,9, %13,0, %10,3); 1986-1992 arasında DGT verilen 581 hastada relaps oranları, primer ve sekonder ilaç dirençleri oldukça düşük bulunmuştur (sırasıyla %5,5, %0,9 ve %1,4). Yani tb'da direnç konusundaki savaşta başarı, tedavi başarıyla tamamlamakla mümkündür; özellikle de yeni hastalarda tedavinin tamamlanması hayati önemdedir.

#### KAYNAKLAR

1. Snider DE, Montagne JRL. The neglected global tuberculosis problem: A report of the 1992 World Congress on Tuberculosis. *J Infect Dis* 1994; 169: 1189-1196.
2. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991; 72: 1-6.
3. Kocagöz T, Yılmaz E, Özkara Ş, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples by polymerase chain reaction using a simplified procedure. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1435-1438.
4. Jacobs WR Jr., Barletta RG, Udani R, et al. Rapid assessment of drug susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* by means of luciferase reporter phages. *Science* 1993; 260: 819-822.
5. Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992; 358: 591-593.
6. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, et al. *inhA*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1994; 263: 227-230.
7. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, et al. Detection of rifampicin-resistant mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993; 341: 647-650.
8. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Schmidheini T, Bodmer T. Direct, automated detection of rifampin-resistance by polymerase chain reaction and single-strand conformation polymorphism analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2054-2058.
9. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993; 328: 521-526.
10. Iseman MD, Madsen LA. Drug-resistant

rifabutın, yeni makrolidlerdir (40).

Gerekli bütün laboratuvar koşullarının ve ilaçların sağlanabildiği, hastaların iyi izlendiği koşullarda bile İNH ve RİF dirençli vakalarda tedavide ancak %56 hastada kür sağlanabilmiştir (41). Tedavide uyulması gereken kurallar yukarıda sıralanmış olan yeniden tedavi kurallarıdır. Hastanın tedavisinde in vitro direnç sonuçları da gözetilerek, daha önce iki aydan fazla kullanmadığı ilaçlardan oluşan dört, beş, mümkünse altı ilaçlı bir tedavi rejimi planlanmalıdır.

Hastalarda cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. Cerrahi tedavi yalnız bir akciğerle sınırlı ya da bir lobe tutmuş hastalık için değil iki taraflı hastalık için de düşünülmelidir. ABD-Denver'de 57 çoklu ilaç direnci olan hastaya cerrahi uygulanmış; yaşayan 50 hastadan 49'u balgam menfi kalmıştır. Bu hastaların çoğunda bilateral lezyon varken kaviteli tarafa cerrahi uygulanmıştır (42, 43).

Ülkemizde dirençli/kronik hastaların tedavisinde uzmanlaşmış merkezler kurulmalı ve gerekli imkanlar sağlanmalı, tb savaşında görev alan tüm

doktor ve personel bu konuda eğitilmelidir. Öncelik, yeni hastaların başarılı tedavisine verilmeli; tedavi başarısızlığı ve relaps durumlarındaki tedavinin büyük önem taşıdığını dikkate alarak bu tedaviye uzmanlaşmış merkezlerdeki ekipler dışında kimsenin el atmaması sağlanmalıdır. Beş majör tb ilacı dışında tb ilacı kullanımı, yani yeniden tedavi "dirençli tb tedavi merkezleri"nin yetkisinde olmalıdır.

Kuzey Teksas'ta yapılan bir çalışmada klasik (hastanın ilaçlarını kendisinin aldığı) tedavi ile DGT'nin epidemiyolojik etkileri karşılaştırılmıştır (44): 1980-1986 arasında klasik tedavi verilen 407 hastada tedavi sonunda, relaps oranları, primer ve sekonder ilaç direnci sonuçları yüksek kalırken (sırasıyla %20,9, %13,0, %10,3); 1986-1992 arasında DGT verilen 581 hastada relaps oranları, primer ve sekonder ilaç dirençleri oldukça düşük bulunmuştur (sırasıyla %5,5, %0,9 ve %1,4). Yani tb'da direnç konusundaki savaşta başarı, tedavi başarıyla tamamlamakla mümkündür; özellikle de yeni hastalarda tedavinin tamamlanması hayati önemdedir.

#### KAYNAKLAR

1. Snider DE, Montagne JRL. The neglected global tuberculosis problem: A report of the 1992 World Congress on Tuberculosis. *J Infect Dis* 1994; 169: 1189-1196.
2. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991; 72: 1-6.
3. Kocagöz T, Yılmaz E, Özkara Ş, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples by polymerase chain reaction using a simplified procedure. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1435-1438.
4. Jacobs WR Jr., Barletta RG, Udani R, et al. Rapid assessment of drug susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* by means of luciferase reporter phages. *Science* 1993; 260: 819-822.
5. Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992; 358: 591-593.
6. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, et al. *inhA*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1994; 263: 227-230.
7. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, et al. Detection of rifampicin-resistant mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993; 341: 647-650.
8. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Schmidheini T, Bodmer T. Direct, automated detection of rifampin-resistance by polymerase chain reaction and single-strand conformation polymorphism analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2054-2058.
9. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993; 328: 521-526.
10. Iseman MD, Madsen LA. Drug-resistant



- tuberculosis. *Clin Chest Med* 1989; 10: 341-353.
11. Kleeberg HH, Oliver MS. A world atlas of initial drug resistance. Tuberculosis Research Institute of the South African Medical Research Council 1984.
  12. Gangadharam PRJ. Drug resistance in tuberculosis. In: Reichman LB and Hershfield ES (eds), *Tuberculosis A Comprehensive International Approach*. Marcel Dekker, Inc. New York 1993, pp 293-327.
  13. Narain JP, Raviglione MC, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: Epidemiology and Strategies for Prevention. *Tubercle and Lung Dis* 1992; 73, 311-321.
  14. Koçoğlu F. Verem Savaşı. Hacettepe İTF Halk Sağlığı A.B.D Yayını 86/36; Kısa Dizi: No: 4, Ankara 1986, s 96.
  15. Gürocak M, Yılmaz V, Atabey F. Tüberkülozda primer rezistansta son durum. *Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları* 1987; 35: 79-82.
  16. Ortaköylü M, Karalar S, Kılıçarslan Z, Çağlar E, Çamsarı G, Uzun A. Erişkin akciğer tüberkülozlu olgularda primer ve sekonder direnç. *TİSAD 21. Ulusal Kongresi Özet Kitabı*. 24-28 Ekim 1993, s 9.
  17. Öger O, Karagöz T. Akciğer tüberkülozunun 9 aylık kısa süreli intermittan tedavisinden elde edilen sonuçlar. *Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları* 1987; 35: 21-28.
  18. Öger O, Alın H, Erem A, ve ark. Tüberküloz Tedavisinde Gelişmeler Paneli, 18. Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi 15-17 Ocak 1988, İstanbul Ayır Baskı 1989, ss 38-39.
  19. Vidinel İ, Çolpan N. Ege bölgesi tüberküloz basillerinde primer ve sekonder ilaç direnci. *Solunum* 1986; 11: 430-438.
  20. Çopur S, Dönmez S, Aysev D, Başer Y. Erişkin akciğer tüberkülozlu hastalarda primer direnç oranı. II. Akciğer Hastalıkları Kongresi Kitabı, İstanbul 1990, ss 495-500.
  21. Özkara Ş, Şipit T, Yener AO, Karaman M, Örüç O. Tüberkülozda primer ve sekonder ilaç direnci konusunda bir çalışma. *Solunum Hastalıkları* 1994; 5: 47-54.
  22. Erdem E, Tümer O, Çağlayan B, Çağlayan B, Kurutepe M, Kazgöl N. 1991-1993 tarihleri arasındaki 1817 kültür (+) tbc vakalarında rezistan sonuçlarımız. 20. Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi, 7-9 Nisan 1994, s 6.
  23. Tufan M, Özhan MH, Erdinç E. Tüberküloz ilaçlarına karşı primer ve sekonder direnç. *Solunum* 1992; 15: 530-535.
  24. Vidinel İ, Çapçioğlu K. Tüberküloz ilaçlarına karşı primer ve sekonder rezistans oranları, Uzmanlık Tezi, 1989. (Tufan M, Özhan MH, Erdinç E. Tüberküloz ilaçlarına Karşı Primer ve Sekonder Direnç. *Solunum* 1992; 15: 530-535.)
  25. Yılmaz V. Tüberkülozda rezistans problemi. *Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları* 1990; 38: 68-71.
  26. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423-430.
  27. Özkara Ş, Şipit T, Berktas B, ve ark. Tüberkülozda ilaç direncinin epidemiyolojik özellikleri (951 hastanın değerlendirilmesi). *Solunum Hastalıkları* 1995; 6: (Ağustos, sayı 2'de baskıda)
  28. Suwanogool S, Smith SM, Smith LG, Eng R. Drug resistance encountered in the retreatment of Mycobacterium tuberculosis infections. *J Chronic Dis* 1984; 37: 925-931.
  29. Boratav M, Yüksel N. Zeytinburnu tüberküloz taramasında basil tespit edilen hasta nispeti, basil araştırma metodları, tüberküloz basillerinin antibiyotiklere rezistans durumları. VI. Türk Tüberküloz Kongresi, 23-27 Nisan 1963, ss 132-135.
  30. Riley LW, Arathoon E, Loverde VD. The epidemiologic patterns of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis infections: a community-based study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 129: 1282-1285.
  31. Ben-dov I, Mason GR. Drug-resistant tuberculosis in a Southern California hospital. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1307-1310.
  32. Canetti G. The J Burns Amberson Lecture. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 687-703.
  33. Barnes PF. The influence of epidemiologic

- factors on drug resistance rates in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:326-328.
34. Kent JH. The epidemiology of multi-drug resistant tuberculosis in the United States. *Med Clin North Am* 1993; 77: 1391-1409.
  35. Verem Savaş Daire Başkanlığı. Türkiye'de verem hastalığının seyri üzerinde bir araştırma. 1984/2, s 7.
  36. Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Judson FN, Sbarbaro JA. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a twice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Ann Intern Med* 1990; 112: 407-415.
  37. Zhang LX, Kan GQ. Tuberculosis control programme in Beijing. *Tubercle Lung Dis* 1992; 73: 162-166.
  38. World Health Organisation. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Geneva 1993.
  39. Toman K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy. WHO Geneva 1979, ss 173-176.
  40. Davidson PT, Le HQ. Drug treatment of tuberculosis-1992. *Drugs* 1992; 43: 651-673.
  41. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993, 328: 527-532.
  42. Iseman MD, Madsen L, Goble M, Pomerantz M. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 623-625.
  43. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 784-791.
  44. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1179-1184.