

# Yeni Olgu, Genç Erişkin, Tüberkülozlu Erkek Hastalarda İlaç Direnç Oranları

## Drug Resistance Rates in Newly Diagnosed Adult Male Patients with Tuberculosis

Uz.Dr. Ogün SEZER,<sup>a</sup>  
Doç.Dr. Faruk ÇİFTÇİ,<sup>b</sup>  
Doç.Dr. Ali KUTLU,<sup>c</sup>  
Uz.Dr. Hatice KAYA,<sup>b</sup>  
Doç.Dr. Erkan BOZKANAT,<sup>b</sup>  
Uz.Dr. Tayfun ÇALIŞKAN,<sup>d</sup>  
Dr. Tuncer ÖZKISA,<sup>b</sup>  
Prof.Dr. Zafer KARTALOĞLU<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı,  
<sup>b</sup>Göğüs Hastalıkları Servisi,  
<sup>c</sup>Allerji Servisi,  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,  
İstanbul  
<sup>d</sup>Göğüs Hastalıkları Servisi,  
Ağrı Asker Hastanesi, Ağrı

Geliş Tarihi/Received: 17.02.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 16.09.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Doç.Dr. Faruk ÇİFTÇİ  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
fciftci65@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Bu çalışma, yeni olgu, tüberkülozlu (TB) asker hastalardaki ilaç direnç oranlarını saptamak amacıyla yapılmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Aralık 2006-Ocak 2010 tarihleri arasında hastanemizde takip edilen kültür pozitif, yeni olgu, TB'li asker hastalar çalışmaya alındı. Nüks olarak değerlendirilen 29 olgu çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgularda ilaç duyarlılık testi (İDT) BACTEC 460 TB ile belirlendi. **Bulgular:** Toplam 257 olguda İDT uygulandı. Hepsisi erkek olan olguların yaş ortalamaları  $21,8 \pm 2,9$  yıldır. Olguların 197'sinde yayma ve kültür, 43'ünde ise yalnız kültür pozitifliği bulundu. Olguların %19,1'inde en az bir ilaca karşı direnç saptanırken; izoniyazit (H), rifampisin (R), etambutol (E), streptomisin (S) direnç oranları sırasıyla %15,2, %5,8, %6,6 ve %2,7 olarak bulundu. On iki olguda (%4,7) çok ilaca direnç (en az H+R) vardı. Diğer direnç oranları; H + S %0,8, H + E %0,4, H + R + E %1,6 ve H + R + E + S için %1,9 olarak saptandı. **Sonuç:** Ülkemizdeki genç erkek nüfusu yüksek oranda temsil eden bir popülasyondan çıkan TB hastalarındaki H ve H + R direnç oranları yüksek olarak saptandı; diğerleri kabul edilebilir değerlerdedi. Yüksek sayılabilecek bir oranda bulunan çok ilaca direncin klinik yansımaları yoktu. Klasik tedavi şeması ile bu hastaların çoğunda iyileşme sağlandı.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberküloz; Mikobakteriyum tüberkülozis; tüberküloz, çok ilaç direnci

**ABSTRACT Objective:** The aim of this study was to determine drug resistance rates in newly diagnosed military recruits with tuberculosis (TB). **Material and Methods:** Newly diagnosed, culture positive military men with TB who were followed up in our hospital between December 2006 and January 2010 were included in the study. Twenty nine subjects who were evaluated as recurrence were excluded. Drug susceptibility test (DST) was performed with BACTEC 460 TB in all cases. **Results:** DST was run in 257 cases. Mean age of the cases (all males) was  $21.8 \pm 2.9$  years. Smear and culture was positive in 197 cases and only culture was positive in 43 cases. While resistance to at least one drug was detected in 19,1% of the cases. Resistance to isoniazide (H), rifampicin (R), ethambutol (E), and streptomycin (S) was present as 15.2%, 5.8%, 6.6% and 2.7%, respectively. There was multi-drug resistance (min H + R) in 12 cases (4,7%). Other resistance rates were 0.8% for H + S, 0.4% for H + E, %1,6 for H + R + E and 1.9% for H + R + E + S. **Conclusion:** While the level of resistance was high to H and H-R in military recruits with TB who represented the young male population of the country, resistance to other drugs or combinations was at acceptable levels. High-level multi-drug resistance seemed to have no clinical implication. Cure was achieved in most of these patients with conventional treatment scheme.

**Key Words:** Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis, multidrug-resistant

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(1):139-45

G ünümüzde tüberküloz (TB), tüm dünyada yılda dokuz milyondan fazla yeni hasta, iki milyondan fazla ölüm sayısı ile, toplum sağlığını tehdit eden en önemli enfeksiyon hastalıklarından birisidir.<sup>1</sup> Tüm uğraşlara rağmen TB ile ilgili epidemiyolojik parametrelerde önemli bir düzelme

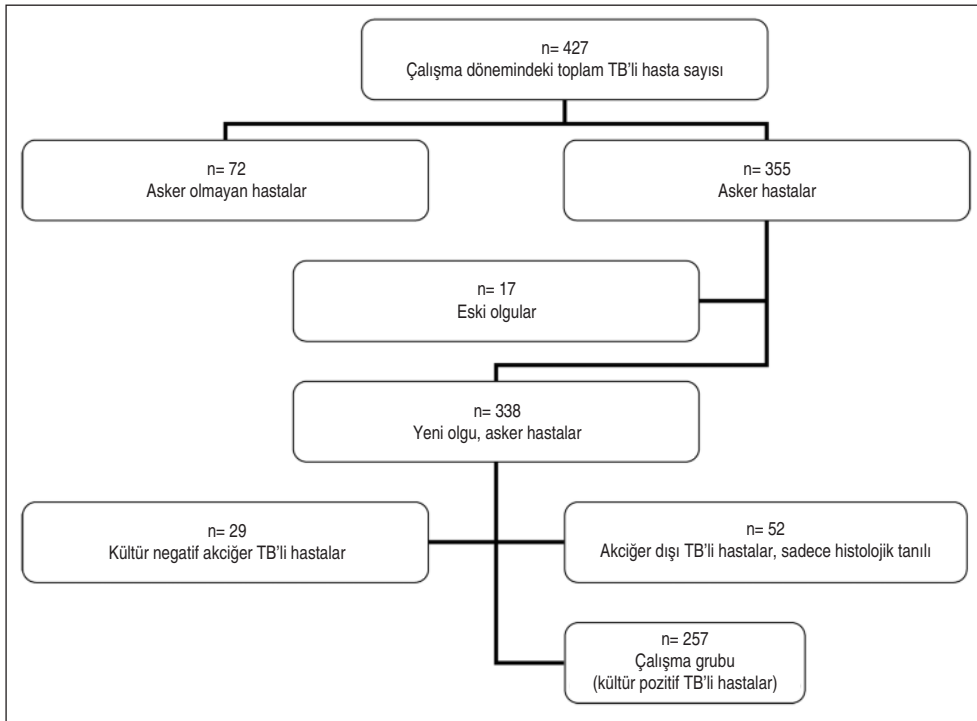
görülmemesi, ilaca direnç oranlarının giderek artması ve etkin yeni bir ilaç bulunamaması üzerine 1993 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarihinde ilk defa olmak üzere bir hastalık için alarm durumuna geçerek, bir dizi acil önlem eylemi planlamıştır. Bu durumla birlikte hasta bildirim ve ilaç direnç oranlarını saptamak ayrı bir önem kazanmaya başlamıştır.<sup>2,3</sup>

Bu tarihten sonra, özellikle eski Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği'ne bağlı ülkelerde ilaca yüksek düzeyde direnç ve tedavisinde zorluk çekilen çok ilaca dirençli (ÇİD) olgular dikkat çekmeye başlamıştır.<sup>1</sup> Ülkemizde de dirençli olgu serileri ve oldukça başarılı tedavi sonuçları yayınlanmaya başlamıştır.<sup>4</sup> Bununla birlikte, elimizde tüm ülkeyi kapsayan, güvenilir laboratuvarlarda yapılmış direnç çalışmaları henüz yoktur.<sup>5-8</sup> Bu çalışma, tüm ülkedeki genç erkek nüfusunu yüksek oranda temsil ettiğini düşündüğümüz asker popülasyonundan çıkan TB hastalarındaki ilaç direnç oranlarını saptamak amacıyla yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, İstanbul Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Haydarpaşa Hastanesi Göğüs Hastalıkları

Servisi'nde 1 Aralık 2006-31 Aralık 2009 tarihleri arasında yapıldı. İleriye dönük ve klinik temelli yapılan bu çalışmada, 37 aylık çalışma dönemi içinde hastanemizde yatarak veya ayakta TB şüphesi ile takip edilen tüm hastalar kayıt altına alınarak bir kohort grup oluşturuldu ve her birinden en az iki bakteriyolojik örnek alındı. Bu hastalardan asker olmayanlar ile asker olduğu hâlde eski olgu olanlar veya kültür negatifler çalışma dışı bırakıldı. Hasta seçimi ile ilgili algoritma Şekil 1'de görülmektedir. En az bir kültür pozitifliği olan 257 yeni olgu TB'li asker hasta çalışmaya alındı. Hastalardan alınan örnekler İstanbul GATA Haydarpaşa Servisi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda eşzamanlı olarak radyometrik (Bactec 460TB system) ve [Löwenstein-Jensen (LJ)] yöntemlerle kültüre edildiler. Her hastanın üreme olan ilk örneği çalışmaya alındı. Tüberküloz dışı mikobakterileri ayırmak için çalışmaya alınan örnekler p-nitro  $\alpha$ -asetilamino  $\beta$ -hidroksi propifenon (NAP) testi uygulanarak üreme saptananlara ilaç duyarlılık testi (İDT) yapıldı. İDT'deki antibiyotik konsantrasyonları izoniyazit (H) 0,1 mg/mL, rifampisin (R) 2,0 mg/mL, etambutol (E) 3,75 mg/mL, streptomisin (S) 2,0 mg/mL şeklindeydi.



ŞEKİL 1: Hasta seçim şeması.

Tanı konulan tüm olgulara HRZE tedavisi başlandı. İlk 2 ay HRZE, takip eden 4 ay HR protokolü uygulandı. Tedavinin 15. gününden itibaren birer hafta arayla balgam yayma konversiyonuna bakıldı. İkinci ayın sonunda konversiyon olmayanlarda başlangıç tedavisi 3 aya uzatıldı. Üçüncü ayın sonunda konversiyon olmasa dahi tedaviye HR şeklinde devam edildi. İDT sonuçlarına göre tedavi değişikliği yapılmadı. Beşinci ayın sonunda tüm hastalarda balgam ve/veya açlık mide suyu ile kontrol yapıldı ve yayma pozitif olanlar tedavi başarısızlığı olarak kabul edildiler.

## BULGULAR

Çalışma dönemi olan 37 ay içinde hastanemizde takip edilen TB'li hasta sayısı 427'di. Bunlardan asker olmayan 72, eski olgu olan 17, balgam kültürlerinde üreme olmayan 29 ve akciğer dışı TB'li 52 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 257 kültür pozitif, yeni olgu, TB'li asker hasta kohort grup olarak çalışmaya alındı (Şekil 1). Hepsi erkek olan olguların yaş ortalamaları  $21,8 \pm 2,9$  yıldı. Olguların 197'sinde (%76,7) yayma ve kültür, 43'ünde (%16,7) ise yalnız kültür pozitifliği bulundu. Çalışmaya alınan hastaların 16'sı plevra, biri yumuşak doku olmak üzere toplam 17'si (%6,6) akciğer dışı TB'ydi. Bu hastalar, plevra sıvısında veya dokularında kültür üremesi olduğundan çalışmaya dahil edildiler (Tablo 1). Kültürlerde çalışılan örneklerin %77,8'ini balgam, %13,2'sini açlık mide suyu, %5,5'ini plevra sıvısı veya dokusu ve %3,1'ini bronş lavajı oluşturuyordu (Tablo 2).

Olguların 49'unda (%19,1) en az bir ilaca karşı direnç saptanırken, geri kalan 208'inde (%80,9)

**TABLO 1: Olgu dağılımı.**

Olgu	n	%
Yayma ve kültür (+) akciğer TB	197	76,7
Yalnız kültür (+) akciğer TB	43	16,7
Sıvı veya doku kültürü (+) plevra TB	16	6,2
Kültür (+) yumuşak doku TB	1	0,4
Toplam	257	100

TB: tüberküloz.

**TABLO 2: Örnek dağılımı.**

Örnek	n	%
Balgam	200	77,8
Açlık mide suyu	34	13,2
Plevral sıvı veya doku	14	5,5
Bronş lavajı	8	3,1
Doku	1	0,4
Toplam	257	100

tüm ilaçlara karşı duyarlılık mevcuttu. Otuz dört hastada (%13,2) tek ilaca direnç saptanırken, izoniyazit (H), rifampisin (R), etambutol (E) ve streptomisine (S) direnç oranları sırasıyla %15,2, %5,8, %6,6 ve %2,7 olarak bulundu. On iki olguda (%4,7) ÇİD (en az H + R) vardı. Diğer direnç oranları, H+S %0,8, H + E %0,4, H + R + E %1,6 ve H + R + E + S için %1,9 olarak saptandı (Tablo 3, 4).

## TEDAVİ SONUÇLARI

Altı aylık antitüberküloz tedaviden sonra 257 hastanın 253'ünde (%98,4) bakteriyolojik iyileşme sağlandı. Dört hastada tedavi başarısızlığı (%1,6) saptandı. Tedavi başarısızlığı olan hastalardan birinde tedavi terki olduğu anlaşıldığından, bu hastada HRZES protokolü ile yeniden tedavi başlandı. Diğer üç hasta hem klinik hem de laboratuvar olarak ÇİD TB kabul edildi. Laboratuvar olarak ÇİD olan 12 hastanın 9'unda (%75), sadece R direnci olan üç hastanın hepsinde 2 ay HRZE + 4 ay HR tedavisi ile iyileşme sağlandı. Hastalar asker olduklarından nüks takibi yapılmadı.

## TARTIŞMA

Tüberkülozda ilaç direnciyle ilgili çalışmalar, genellikle geriye dönük ve laboratuvar temelli çalışmalardır. Bu çalışmaların doğası itibariyle bazı olumsuz yönleri vardır. Sadece laboratuvar defterinde kayıtlı olanlar alındığından, o dönem, o hastanede yatan tüm TB hastalarını içermez. Üstelik bazen başka hastane veya bölgeden gelen materyaller de çalışıldığından, kohort yapısına uymayan sonuçlar elde edilebilir. Laboratuvar olanakları kısıtlı ise ve kültür pozitif tüm TB hastalarından İDT istenmiyorsa, kliniğin sorumlu hekimi doğal olarak

**TABLO 3:** Hastaların direnç paternlerine göre dağılımı.

H (İzoniiazit)	R (Rifampisin)	E (Etambutol)	S (Streptomisin)	Hasta sayısı
+	+	+	+	5
+	+	+	-	4
+	+	-	-	3
+	-	+	-	1
+	-	-	+	2
+	-	-	-	24
-	+	-	-	3
-	-	+	-	7
-	-	-	+	-
-	-	-	-	208
39	15	17	7	257

Tabloda + işareti direnci, - işareti duyarlılığı gösterir. En alt satırdaki rakamlar o sütündeki ilaca direnç gösteren toplam hasta sayısını belirtir.

dirençli olduğundan şüphelendiği hastalardan İDT isteyeceğinden, direnç oranları yüksek çıkacaktır. İdeal bir direnç çalışması ileriye dönük ve klinik temelli yapılmalıdır. Tüm ülkeyi, bölgeyi veya belirli özellikleri olan bir topluluğu temsil eden hastaları kohort grup olarak ele alıp, belli bir dönem izlemelidir. Tüm hastalardan muhakkak yeterli sayıda ve kalitede örnek alıp çalışmak, kültür üremesi olanlarda da İDT yapmak gerekir. Aynı kişiden alınan örneklerden yapılan İDT'lerin sadece biri seriye alınmalı, mükerrer kayıtlardan kaçınılmalıdır. Bizim çalışmamız bu özellikleri taşımaktadır. Çalışmamızın yapıldığı üç yıllık dönemde en az bir kültür üremesi olan 257 hastanın hepsine İDT uygulanmıştır (Şekil 1). Halbuki tüm ülke verilerini yansıtan Sağlık Bakanlığı'nın son dört yılı içeren sonuçlarına bakıldığında; yıllar içinde bakılma oranları artmakla birlikte, akciğer TB'li hastaların %79-89'una balgam yayma, %46-63'üne kültür ve sadece %25-39'una İDT yapıldığı anlaşılmaktadır.<sup>5-8</sup> Bütünü yansıtmayan bu veriler üzerinden tüm ülkeyi içeren bir mesaj çıkarmak mümkün değildir. Çalışmamızda elde edilen sonuçları ulusal çalışmaların sonuçları ile karşılaştırdığımız Tablo 5'te, Tahaoğlu'nun çalışması dışındakilerin laboratuvar temelli çalışmalar olduğu görülmektedir.<sup>5,8-13</sup>

Çalışmamızda esas olarak alınan hasta grubu asker hastalardan oluşmaktadır. Ülkemizde genç

**TABLO 4:** Çalışmamızdaki direnç oranları.

Direnç şekli	n	%
Yeni olgu (primer) direnci	49	19,1
Hepsi duyarlı	208	80,9
Tek ilaca direnç	34	13,2
H (izoniyazit)	39	15,2
R (rifampisin)	15	5,8
E (etambutol)	17	6,6
S (streptomisin)	7	2,7
En az HR (ÇİD)	12	4,7
HRES	5	1,9
HRE	4	1,6
HE	1	0,4
HS	2	0,8
Toplam hasta	257	100

erkeklerle askerlik zorunlu olduğundan ve yine ülkemizdeki TB'li asker hastaların yaklaşık üçte ikisinin takip ve tedavisi hastanemizde yapıldığından, bu seride sunulan hasta grubu, ülkemizdeki genç erkek TB'li hasta özelliklerini yüksek oranda yansıtmaktadır.<sup>14</sup>

Çalışmamızda Bactec 460TB sistemi kullanıldı. TB İDT'lerinde sıvı besiyerlerinin kullanılması önerilmektedir.<sup>15,16</sup> Tablo 5'ten de anlaşılacağı üzere, son yıllarda yapılan bu çalışmaların hepsinde bir sıvı besiyeri olan Bactec kullanılmıştır.

**TABLO 5:** Çalışmamızdaki direnç oranlarının diğer serilerle karşılaştırılması.

Durum	Bu çalışma	Saraçlı <sup>9</sup>	Tahaoğlu <sup>10</sup>	VSD 2007 <sup>5</sup>	VSD 2010 <sup>8</sup>	Saral <sup>11</sup>	Karadağ <sup>12</sup>	Dündar <sup>13</sup>
Yer	İstanbul	Ankara	İstanbul	Türkiye	Türkiye	Trabzon	Samsun	İzmit
Yıl	2006-10	1998-00	1992	2005	2008	1998-04	BE	2007-8
Hasta sayısı	257	305	785	3237	4221	442	50	157
Yöntem	Bactec	Bactec	LJ	BE	BE	Bactec	Bactec	Bactec
Yeni olgu direnci	19,1	14,1	26,6	14,4	16,5	BE	18	34
Eski olgu direnci	TE	BE	BE	34,8	34,0	BE	BE	TE
Hepsi duyarlı	80,9	85,9	73,4	85,6	80,9	BE	82	66
Tek ilaca direnç	13,2	11,1	16,4	8,7	11,0	BE	10	21
H (İzoniyazit)	15,2	7,9	5,1	9,0	11,3	24,6	8	25
R (Rifampisin)	5,8	1,6	10,8	4,4	3,9	15,8	4	6
E (Etambutol)	6,6	4,6	4,2	3,0	3,4	18,8	2	8
S (Streptomisin)	2,7	3,6	20,6	7,0	6,5	9,9	4	12
HR (ÇİD)	4,7	0,0	0,7	3,1	3,0	14,7	4	3
HRES	1,9	BE	BE	1,0	0,9	BE	-	-

\*TE: Test edilmemiş; BE: Çalışma içeriğinde belirtilmemiş; LJ: Löwenstein-Jensen; ÇİD: çok ilaca direnç.

Yeni olgu direnci veya literatürde eskiden kullanıldığı şekliyle primer direnç oranlarımız çoğu çalışmada saptanandan daha yüksek bulunmuştur (Tablo 5). Tahaoğlu'nun 1992'de yaptığı çalışmada elde edilen oranlar ise bizim çalışmamızda bulunanlarda daha yüksektir.<sup>10</sup> Ancak, çalışmamız ile arasında yaklaşık 15 yıllık bir zaman farkı bulunması ve çalışmanın ülkemizdeki en fazla ÇİD TB'li hastanın takip edildiği Süreyyapaşa Sanatoryumu'nda yapılmış olması bu yüksek oranı açıklayabilir. Diğer yüksek oran ise Dündar'ın İzmit'te yaptığı çalışmadır.<sup>13</sup> Laboratuvar temelli olan bu çalışmada, o bölgenin muhtemel sorunlu hastalarının örnekleri çalışıldığından, beklenenden daha yüksek direnç oranları elde edilmiştir. Diğer serilerden daha yüksek olan yeni olgu direnç oranlarımız, genç erkek hasta popülasyonuna sahip olmamız ile açıklanabilir. Yüzde 19,1'lik yeni olgu direnç oranımızın önemli bir kısmını tek başına H direnci (%15,2) oluşturmaktadır. Karşılaştırma yaptığımız diğer serilerde de durum benzerdir. Bunu, H'nin en fazla kullanılan tüberküloz ilacı olması, kimyasal yapısı ve basilin birden fazla mekanizmayla bu ilaca direnç geliştirmesiyle izah edebiliriz.<sup>17</sup> R direncimiz diğer serilerle paralellik gösterirken, E direncimiz daha yüksek, S direncimiz ise belirgin

olarak daha düşüktü. Yaklaşık 10 yıldır hastane-mizde akciğer tüberkülozu tanılı yeni olgularda başlangıç tedavisi olarak HRZE şemasını kullanıyoruz, HRZS şemasını tercih etmiyoruz. Bu uygulamayı, kliniğimizde yaptığımız ve HRZE ile HRZS şemalarını karşılaştırdığımız bir bilimsel çalışmadan sonra başlattık.<sup>18</sup> Sözü edilen bu çalışmada, HRZE şeması lehine olmak üzere iyileşme ve tedaviye uyum oranı daha yüksek, İDT direnci ise o zaman için daha düşük bulunmuştu. Uzun süre kliniğimizde streptomisinin hiç kullanılmaması ve etambutolün tercih edilmesinin, bu çalışmada bulduğumuz farklı E ve S direnç oranlarını açıklayabileceğini düşünmüyoruz. Olguların hepsinin yeni olgu olması ve söz konusu çalışmanın yapıldığı hastalarla bir temaslarının olmaması nedeniyle, bu değişikliği ancak ülkenin genelindeki bir direnç paterni değişikliği ile açıklayabiliriz.

Bu çalışmada akciğer TB'li olan 257 hastamızın 12'sinde (%4,7) ÇİD saptandı (en az H + R). Karşılaştırdığımız serilerin biri dışında diğerlerinden daha yüksek olan bu direnç dikkat çekiciydi (Tablo 5). Laboratuvar direnci olan bu hastalarımızda aynı oranda klinik direnç saptamadık. Çalışmamızdaki hastaların hepsine, tanı konduktan sonra Sağlık Bakanlığı ve DSÖ önerilerine uygun olarak, dörtlü (HRZE) antiTB tedavi başladık. Te-

davinin yaklaşık ikinci ayının sonunda İDT sonuçları belli oldu. Sonuç ne olursa olsun normal tedavi şeması olan ilk iki ay dörtlü (HRZE), takip eden dört ay ikili (HR) tedaviye devam ettik. Yalnız çok ilaca dirençli iki hastanın balgam yayma konversiyonu geciktiğinden, dörtlü tedaviyi üç aya uzattık. Altı aylık antiTB tedavisinden sonra 257 hastanın sadece dördünde tedavi başarısızlığı (%1,6) gözlemlendi. Bunlardan başlangıçtaki İDT'si tüm ilaçlara duyarlı olan bir hastanın tedavisini terk etmiş olduğu anlaşıldı. Diğer üç tedavi başarısızlığı ise hem laboratuvar hem de klinik olarak ÇİD (%1,1) olarak kabul edildi. İn vivo direnç ile in vitro direncin birbirinden farklı olduğuna dair literatürde azımsanmayacak düzeyde ulusal ve uluslararası çalışma vardır.<sup>19-24</sup> Bunun başlıca üç nedeni olabileceğini düşünüyoruz. Birincisi, İDT'lerin yeteri kalitede yapılmaması ve kültür ortamına eklenen antiTB ilaçların uygun saklama koşulları gibi birtakım olumsuz çevresel etkenler nedeniyle etkinliklerinin kaybolup yalancı direnç oluşumuna neden olmalarıdır.<sup>25</sup> İkincisi ise henüz tam da aydınlatılmayan fizyopatolojik mekanizmalarla, in vitro ortamda basilin direnç gösterdiği antiTB ilaçlar canlı ortamda daha etkin olabilmektedir. Gerçekten de kültür ortamı ile basilin organizmada bulunduğu ortam birbirinden çok farklıdır. Özellikle hastalığın ilk dönemlerinde basilin zorunlu olarak bulunduğu alveoler makrofajın içindeki ortam, düşük pH, TNF-alfa ve interferon gama gibi yardımcı sitokinler, lizozim enzimleri, serbest oksijen ve nitrojen radikalleri ile antiTB ilaçlara önemli oranda yardımcı olmaktadır.<sup>26</sup> İn vivo direnç ile in vitro direnç farklılığının üçüncü nedeni ise hasta organizmada bulunan basil topluluğunun tek bir suştan oluşmama olasılığıdır. Bizim balgam kültüründen üretilen İDT uyguladığımız ve dirençli bulduğumuz basil, organizmada hastalığı ağırlıklı oluşturan basil suşu olmayabilir.<sup>27</sup> Hastalığı ağırlıklı olarak oluşturan basil suşu ilaç-

lara duyarlı olabilir ve bu hastalar standart ilaç şeması ile başarı ile tedavi edilebilir.

Direnç konusunda son yıllarda anlaşılan bir gerçek de, bir ülke, bölge veya toplulukta, TB ve ÇİD açısından risk ne kadar yüksek ise, orada yapılan İDT'lerin doğru çıkma olasılığının da o kadar yüksek olduğudur.<sup>22,24,28,29</sup> Bu durum bize, klinisyen olarak hastanın geldiği ortam ve topluluğun sorgulanmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Doğu Avrupa, Rusya veya Türki Cumhuriyetleri gibi ÇİD TB insidansı yüksek olan ülkelerden gelen bir mülteci TB hastalığı saptanırsa ve İDT sonucu ÇİD görülürse kesinlikle dikkate alarak tedaviyi uygun şekilde düzenlemek gerekir. Bu düşünce tarzı ÇİD TB ile temas etmiş ve yayma pozitif bulunmuş bir hasta için de geçerlidir.<sup>29</sup> Ancak hasta herhangi bir riskli gruptan gelmiyorsa, klasik dörtlü tedavi ile bakteriyolojik ve klinik takipte sorun yoksa, İDT'nin dikkate alınmaması gerektiği düşüncesindeyiz. Gerek hastanemizde gerekse ülkemizdeki diğer hastanelerde bu tür hastalarda %75-80'lere varan iyileşme oranları yakalanmıştır.<sup>19-24</sup> Ancak bu serilerde az da olsa (%2-3) hasta kaybedilmektedir. İDT sonucunda ÇİD saptansa dahi yüksek iyileşme olasılığı dikkate alınarak verilen klasik tedavi sonucunda oluşan bu istenmeyen durum, hasta haklarının ön plana çıktığı günümüzde hukuksal bir sorumluluk getirebilir. Bunun için böyle bir klinik durumda hastanın yeterli derecede aydınlatılıp, onamının yazılı olarak alınması gerektiği düşüncesindeyiz.

## SONUÇ

Ülkemizdeki diğer seriler ile karşılaştırıldığında yeni olgu TB'li hastalarda H ve H + R direnç oranlarını daha yüksek saptadık; diğer direnç oranları ise benzer düzeydeydi. Ancak yüksek oranda saptanan çok ilaca direncin klinik yansımaları yoktu. Klasik tedavi şeması ile bu hastaların çoğunda iyileşme sağladık.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global burden of TB. Global Tuberculosis Control WHO Report 2010. WHO/HTM/TB/2010.7. Geneva: WHO; 2010. p.3-5.
2. World Health Organization. TB: A Global Emergency, WHO report on the TB epidemic, 1994. WHO/TB/94.177. Geneva: WHO; 1994. p.1-28.
3. Gök M, Yaşar S. [Multidrug resistance tuberculosis]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1997; 17(2):82-4.
4. Tahaoğlu K, Törün T, Sevim T, Ataç G, Kir A, Karasulu L, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 2001;345(3):170-4.
5. Gümüşlü F, Özkara Ş, Özkan S, Baykal F, Güllü Ü. 2005 yılı bireysel sörveyans sonuçları (TUTSA verileri). Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı [TB 2007 Report in Turkey]; 2007. p.26-7.
6. Gümüşlü F, Özkara Ş, Özkan S, Baykal F, Güllü Ü. Tüberküloz verileri. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı [TB 2008 Report in Turkey]; 2008. p.22-9.
7. Bozkurt H, Türkkan MH, Musaonbaşıoğlu S, Güllü Ü, Baykal F, Hasanoğlu C, et al. Tüberküloz verileri. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı [TB 2009 Report in Turkey]; 2009. p.31-9.
8. Bozkurt H, Türkkan MH, Musaonbaşıoğlu S, Güllü Ü, Yıldırım A, Baykal F, et al. Türkiye geneli tüberküloz verileri. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı [TB 2010 Report in Turkey]; 2010. p.37-41.
9. Saraçlı MA, Albay A, Güney C, Alpt A, Ciftci F, Doganci L. Resistance patterns of Mycobacterium tuberculosis complex isolates in the Turkish Army from 1998 to 2000. *Mil Med* 2003;168(1):24-7.
10. Tahaoğlu K, Kizkin O, Karagöz T, Tor M, Parçal M, Sadoğlu T. High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. *Tuber Lung Dis* 1994;75(5):324-8.
11. Saral ÖB, Sucu N, Boz GA, Erdem M, Köksal İ. [Evaluation of combined drug resistance with Bactec method in 442 Mycobacterium tuberculosis strains]. *Turkish Thoracic Journal* 2007;8(3):174-8.
12. Karadağ A, Tokaş M, Güvenli A, Sünbül M, Günaydın M, Saniç A. [Resistance ratio to major antituberculosis drugs of tuberculosis complex bacilli isolated from clinical samples]. *Ankem Derg* 2004;18(4):188-92.
13. Dündar D, Tamer GS. [Resistance rates of Mycobacterium tuberculosis isolates to primary antituberculous agents]. *Klinik Journal* 2009;22(2):52-4.
14. Ciftci F, Tozkoparan E, Deniz O, Bozkanat E, Kibaroglu E, Demirci N. The incidence of tuberculosis in the armed forces: a good reflection of the whole population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(8):965-8.
15. Anargyros P, Astill DS, Lim IS. Comparison of improved BACTEC and Lowenstein-Jensen media for culture of mycobacteria from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1990;28(6):1288-91.
16. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005;25(3):564-9.
17. Zhang Y. Isoniazid. In: Rom WN, Garay SM, Bloom BR, eds. Tuberculosis. Chapter 49. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p.739-58.
18. Çiftçi F, Bozkanat E, Deniz O, Sezer O, Tozkoparan E, Torun O. [The choice of 4<sup>th</sup> drug in treatment of cavitary smear positive pulmonary tuberculosis: streptomycine versus ethambutol]. *Türkiye Klinikleri Arch Lung* 2006;7(2):56-9.
19. Öngel A, Bilgin Ş, Oruç K, Şair B, Çalışır HC. [Should we use two drugs in continuation phase treatment of patient with sputum smear (+) at the end of third month]. *Turkish Thoracic Society 9th annual congress abstract book PD* 331.
20. Çalışır HC, Öngel A, Bilgin Ş, Oruç K, Şair B. [Short course chemotherapy in MDR tuberculosis cases]. *Turkish Thoracic Journal* 2006;7(Suppl 1):154-5. *Turkish Thoracic Society 9th annual congress abstract book PD* 333.
21. Mak A, Thomas A, Del Granado M, Zaleskis R, Mouzafarova N, Menzies D Influence of multidrug resistance on tuberculosis treatment outcomes with standardized regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(3):306-12.
22. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000;283(19):2537-45.
23. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Madhukar P, Burman W, et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2009;6(9):e1000150.
24. Espinal M, Raviglione MC. From threat to reality: the real face of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(3):216-7.
25. Nitta AT, Davidson PT, Koning ML, Kilman RJ. Misdiagnosis of multidrug-resistant tuberculosis possibly due to laboratory-related errors. *JAMA* 1996;276(24) (doi:10.1001/jama1996.03540240058032):1980-3.
26. Condos R, Rom WN. Cytokine response in tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM, Bloom BR, eds. Tuberculosis. Chapter 21. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p.285-99.
27. Gomez JE, McKinney JD. Persistence and drug tolerance. In: Rom WN, Garay SM, Bloom BR, eds. Tuberculosis. Chapter 8. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p.101-14.
28. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. WHO/CDS/TB/2008. Geneva: WHO; 2008. p.108.
29. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) 2010 Global Report on Surveillance and Response. WHO/HTM/TB/2010.3. Geneva: WHO; 2010. p.5-27.