

# Tüberkülozda Çok İlaça Direnç Sorunu

## MULTIDRUG RESİSTANCE TUBERCULOSIS

Mehmet GÖK\*, Savaş YAŞAR\*\*

\* Yrd.Doç.Dr.Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tbc. ABD,

\*\* Dr.Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tbc. ABD, KONYA

Mycobacterium tuberculosis basilinin izole edilmesi üzerinden 100 yıldan daha uzun süre geçmesine ve son 40 yıldır çok etkili ilaçların kullanılmasına rağmen, tüberküloz bugün hala tüm dünya için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tahminlerine göre tüberküloz önlenemez ölümlerin yaklaşık %27'sini oluşturmaktadır. WHO 1993 yılında tüberkülozun bir global sorun olduğunu bildirmiştir. Dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ünü oluşturan 1,7 milyar insanın tüberküloz basili ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakamlara göre her yıl 8 milyon yeni tüberkülozlu hasta tesbit edilmekte ve yılda 3 milyon insan bu hastalıktan dolayı ölmektedir. Tüberkülozun yeniden dirilmesinin önemli nedenlerinden birisi tüberküloz ilaçlarına karşı direnç gelişmesidir.

Hastaların takip ve tedavilerindeki başarısızlık ilaç direnci probleminin toplum içinde yayılmasına ve ölümlere neden olmaktadır. İlaç direnci önemli oranda hastaların tedaviye uyumsuzluklarından kaynaklanmaktadır. Bu problemde sorumlu olan diğer faktörler zayıf bir rejime tek ilaç eklenmesi, ilaçların iyi absorbe edilmemesi, suboptimal dozlarda ilaç kullanımı ve tedavi rejiminde yeterli sayıda ilaç bulunmamasıdır.

Bir hastada aynı anda hem isoniazid hemde rifampisin'e karşı direnç bulunması çok ilaç direnci şeklinde isimlendirilir. Bu durumdaki bir hastada diğer tüberküloz ilaçlarına karşı da direnç gelişimi olabilir (1).

İlaçlara karşı direnç gelişiminde genetiğe bağlı olan veya olmayan direnç söz konusudur. Tüberküloz basilinin metabolizmasının inaktif durumda olması nedeni ile ilaçların etkilememesi genetiğe bağlı olmayan dirençtir. Genetiğe bağlı dirençte kromozomal mekanizma işlenmektedir (2). Bu şekil direnç için en iyi bilinen mekanizma tüberküloz basilinin DNA'ya bağlı RNA polimerazın beta subunitinde olan mutasyondur (3). Rifampisin dışındaki tüberküloz ilaçlarına karşı gelişen direncin mekaniz-

maları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Rifampisin direncini temsil eden pro-B geninin hızlı tesbiti çok ilaç dirençli tüberkülozu tesbit etmekte önemli rol oynayabilir (4).

Yaklaşık olarak milyonda bir basil isoniazid ve ethambutol'e, yüz milyonda 1 basil rifampisin'e, yüzbinde 1 basil streptomycin'e doğal mutasyonla dirençlidir (5). İki ilaç birden doğal direnç her birinin direnç olasılıklarının toplamına eşittir.

Daha önce hiç tüberküloz ilacı kullanmamış kişilerdeki direnç primer, tedaviye başladıktan sonra gelişen direnç ise sekonder veya kazanılmış dirençtir. Daha önce tüberküloz ilacı kullanıp kullanmadığı kesin olarak belirlenemeyen hastalarda tedaviden önce direnç tesbit edilmesi başlangıç direnci şeklinde isimlendirilir (6).

Aşağıda belirtilen durumlarda tüberküloz ilaçlarına karşı direnç olabileceği akla getirilmelidir (5,7).

- 1-Tedavinin 4-6. ayı sonunda hala basilin negatifleşmediği durumda.
- 2-Daha önce tüberküloz ilaçları kullanılması durumunda.
- 3-İlaçlara dirençli basillerle bulaşma ihtimalinde.
- 4-İlaç direnci yüksek olan bölgelerde yaşayanlarda.
- 5-HIV pozitif hastalarda.
- 6-Uyuşturucu kullananlarda, alkoliklerde ve evsizlerde.

Ülkemize ait ilaç direnci oranları tüberkülozun kontrolü açısından ilerisi için karamsar tablolar çizmekte ve tüberkülozlu hastalarımızı çok daha iyi takip ve tedavi etmemiz gerektiğini göstermektedir. Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesinde 1993-1995 yılları arasında takip edilen 276 hastada %21,6 primer, %53,9 sekonder, %34,7 toplam ilaç direnci bulunmuştur. Ayrıca 1983-1994 yılları arasına kapsayan 10 değişik raporda primer direnç %13,9-%25,5, sekonder direnç %37-%53,9, toplam direnç %24,7-%45,6 oranlarında tespit edilmiştir (8). Kliniğimize ait henüz yayınlanmamış 1992 - 1995 yılları arasında elde edilen 121 kültür antibiyogramın 41'inde tüm ilaçlara hassasiyet, 80'inde bir veya daha fazla tüberküloz ilacına karşı direnç saptanmıştır. 1990-1994

Geliş Tarihi: 28.02.1997

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet GÖK  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları ve Tbc. ABD,  
42080 KONYA

**Tablo 1.** 1990-1994 yılları arasındaki ilaç direnci oranları.

İLACI	PRİMER DİRENÇ(%)	SEKONDER DİRENÇ(%)
Isoniazid	8,09-16,5	15,7-50,8
Streptomycin	6,4-16,4	14,5-30,7
Rifampicin	2,4-13	22-41,3
Ethambutol	0,5-7,6	1,4-28,4

yılları arasına kapsayan ülkemizde yapılmış 9 çalışmaya ait ilaçlara göre direnç durumları Tablo 1'de gösterilmiştir (8).

Çalışmalarda kullanılan yöntem farklılıkları ve bazı çalışmalarda dirençli olma ihtimali yüksek olan hastaların mikrobiyolojik tetkiklerinin yapılması sonuçlar arasında önemli farkların bulunması nedenleridir. Bu rakamlardan görülebileceği gibi tüm gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de birinci sıra tüberküloz ilaçlarına karşı direnç oranları oldukça yüksektir.

İlaça dirençli olan hastaların ilk değerlendirmesi zaman alıcıdır fakat uygulanacak tedavi protokolunu belirlemede ve dolayısıyla başarılı olmada anahtar rol oynar. Eğer hasta daha önce tüberküloz tedavisi almışsa bu tedavinin detaylı bir şekilde planı çıkarılmalıdır. Hangi ilacın ne kadar ve hangi tarihlerde kullanıldığı hastanın kendisinden ve dispensarı ile hastane kayıtlarından öğrenilmelidir. Ancak kayıtlarda ilaçlar verilmiş gibi gösterilse de hastanın bu ilaçları kullanmama ihtimali söz konusu olduğu için anamnez çok daha güvenilirdir.

Hastaya ait eski takip dosyalarından elde edilecek olan mikrobiyolojik tetkik ve direnç testi sonuçları incelenmelidir. Bazen mikrobiyolojik tetkik yapılsa dahi takipdeki hatalardan dolayı sonuçlar hasta dosyasına kayıt edilmeyebilir. Bu ihtimali dikkate alarak laboratuardan eski kayıtlar araştırılmalıdır. Ayrıca indeks vaka açısından yakın çevresinde tüberkülozlu hasta olup olmadığı tekrar sorgulanmalıdır. Daha önce kullandığı ilaçlara karşı toleransı öğrenilmelidir. Bu hastaların rutin tetkiklerine ilave olarak kültür ve direnç testi araştırmaları için balgam örnekleri alınmalıdır. Tedaviye başlamadan

önce direnç özelliklerinin belirlenmesi çok önemli olduğu için balgam çıkaramayan hastalarda mide suyu ve/veya bronkoskopik lavaj materyalinde basil aranmalıdır.

Hasta ilk muayene edildiği zaman daha önceden kültür ve direnç testi tetkikleri istenmiş ise uygulanan tedavide değişiklik yapmaksızın tetkik sonuçlarını beklemek gerekir. Böyle bir durum söz konusu değilse, hastanın daha önce kullanmadığı ilaçlardan yeni bir tedavi kombinasyonu düzenlenir. Daha sonra direnç testi sonuçlarına göre gerekli değişiklik yapılır. Çok ilaca dirençli hastaların tedavisinde yeni tedavi protokolunda en az 4 ilaç kullanılmalıdır. Bu ilaçlardan en az üç tanesi temiz olmalıdır, yani basiller bu ilaçlara hassas ve son 12 ay içinde kullanılmamış olmalıdır.

Çok ilaca dirençli hastaların tedavi süreleri hakkında kesin bir zaman yoktur. Ancak ilaç direnci söz konusu ise mutlaka süre en az 12 ay olmalıdır. Eğer çok ilaca direnç varsa hastanın çoğunda tedavinin toplam süresi 18-24 ayı bulmaktadır.

Tedaviye yanıtın en iyi göstergesi bakteriyolojik düzeldir. Birbirini takip eden en az üç balgam kültürü negatifleşinceye kadar her ay balgam yayması ve kültürü yapılmalıdır. Daha sonra tedavi bitene kadar her üç ayda bir balgam kültürü tekrarlanmalıdır. Tablo 2'de çok ilaca dirençli tüberkülozlu hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar görülmektedir. Şayet mümkün olursa tedavinin ilk 4-6 aylık döneminde bir aminoglycoside kombinasyona dahil edilmelidir. Balgam kültürü negatifleştiği zaman enjeksiyonlar haftada üç güne indirilebilir.

Fluoroquinolone'lar tüberküloz ilacı olarak geliştirilmemiş olmalarına rağmen, bunların çoğu antimikrobakteriyel etkiye sahiptirler. Bu grup ilaçların içinde farmakokinetiği açısından ofloxacin çok ilaca dirençli hastalarda en çok tercih edilendir.

Bu tercihin nedenleri ofloxacin'in zirve konsantrasyonuna hızlı ulaşması, yarı ömrünün uzun olması ve doku penetrasyonunun çok fazla olmasıdır (9).

Hastalar genellikle kemoterapiyle başarılı bir şekilde tedavi edilmesine rağmen, bazı hastalar rezeksiyon cerrahisinden faydalanmaktadır. Aşağıdaki durumlarda cerrahi tedavi uygulanabilir.

**Tablo 2.** Çok ilaca dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar.

İLACI	DOZU	YAN ETKİLERİ
Kanamycin Amikasin Capreomycin Ethionamide	15mg/kg/gün 0,75-1gr/gün	Nefrotoksisite, vertigo, tinnitus, işitme kaybı, elektrolit anormallikleri, deri döküntüsü.
Thiocetazone	150mg/gün	Bulantı, kusma, anoreksia, diare, depresyon, metalik tat, hepatit, artralji, impotans, saç dökülmesi
Ofloxacin Ciprofloxacin Rifabutin Clofazimine Cycloserine PAS	400mg günde 2 kez 500-750mg günde 2 kez 10mg/kg/gün (Maksimum 600mg) 100-300mg/gün 750mg-1000mg/gün 150mg/kg/gün	Aminoglikozitlerin ototoksisitesini potansiyelize eder. Özellikle HIV pozitif hastalarda eritema multiforme. Anksiyete, artralji, baş ağrısı, GİS intoleransı, deri döküntüsü. Baş ağrısı, anksiyete, uykusuzluk, deri döküntüsü ve GİS intoleransı. Hepatitis, GİS intoleransı, nötrojeni Fotosensivite, bağırsak obstrüksiyonu, dalak infarktüsü, GİS kanaması. Depresyon, konfüzyon. Gastrointestinal irritasyon, hepatotoksisite, aşırı sodyum yüklenmesi

1- Kemoterapinin 6.ayından sonra hastalarda balgam kültürünün negatifleşmemesi durumunda cerrahi tedavi düşünülebilir.

2- Daha önce relaps gelişmiş olan hastalarda tekrar relaps riski yüksek olduğu için balgam kültürü negatifleştikten sonra rezeksiyon uygulanabilir.

3- En az dört ilaca karşı direnç tesbit edildiği zaman relaps riski yüksek olduğu ve genellikle bu hastalarda tam şifa elde edilemediği için cerrahi tedavi düşünülebilir.

4- İleri derecede harap olmuş bir lob veya akciğere sahip olan hastanın balgam kültürü negatifleştiği zaman rezeksiyon uygulanabilir. Çünkü bu bölgelerde relaps olabileceği gibi tekrarlayan enfeksiyonlar ve mycetoma oluşumu komplikasyonları gelişebilir.

Yukarıda belirtilen tüm bu endikasyonlarda lezyonlar ağırlıklı olarak unilateral olmalı ve hastanın genel durumu rezeksiyon cerrahisine uygun olmalıdır. Çünkü tüberkülozlu hastaların toraks cerrahisinde komplikasyon riski yüksektir. Hastalıklı bölgenin tamamen rezeke edilmesi gerekir. Bu yaklaşım özellikle operasyondan önce balgam kültürü negatifleşmeyen hastalarda postoperatif komplikasyonların ortaya çıkması yönünden önemlidir.

Çok ilaca karşı dirençli olan tüberkülozlu hastaların tedavisinde başarılı olabilmek için hastaya en uygun tedavi kombinasyonunu belirlemek, tedavi süresince bakteriyolojik tetkikleri düzenli yapmak ve hasta ile ailesini eğitmek şarttır. Bu hastalarda genellikle yan etkileri fazla olan ikinci grup tüberküloz ilaçları kullanılır. Dolayısı ile tedavi süresince hasta ve hekim pek çok zorluklarla karşılaşır. Bunları yenebilmek ancak sıkı bir hasta-hekim ilişkisi ile mümkün olmaktadır.

Bir toplumdaki çok ilaca karşı dirençli tüberkülozlu hasta sayısı tüberkülozla savaş programının başarısını

göstermektedir. Tüberküloz ilaçlarına karşı direnç gelişmesini önlemenin tek yolu hastaları düzenli takip ve doğru tedavi etmektir.

## KAYNAKLAR

1. Frieden TR, Sterling J, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993; 328:521-26.
2. Bilgehan H. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. İzmir:Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 1987:219-23.
3. Charles M Nolan, Diana LWM, Donald C, Kathleen DE, Hiyam E H, Thomas MH, Robert LT, Stefan VG. Evolution of Rifampin Resistance in Human Immunodeficiency Virus-associated Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995,152:1067-71.
4. H De Beenhouwer, Z Liang, G Jannes, et al. Rapid detection of rifampicin resistance in sputum and biopsy specimens from tuberculosis patients by PCR and line probe assay. *Tubercle and Lung Disease* 1995,76:425-30.
5. Harding S M, Bailey WC. Tüberküloz Kemoterapisi. In: Schlossberg D, ed. Tüberküloz. (Çeviri editörü Doç.Dr.Cüneyt Tetikkurt) İstanbul: Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı 1995:53-68.
6. Kocabaş A. Tüberküloz Tedavisinin Temelleri. In: Kocabaş A, ed. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi. 1991:273-93.
7. Akkaynak S. Tüberküloz 1986. Ayyıldız Matbaası, Ankara.
8. Koşar F, Ayareci C, Altın S, Kıyık M, Karabulut N, Özyurt H, Çıkrıkçıoğlu S. Tüberkülozda direnç sorunu. *Tüberküloz ve Toraks*, 1996; 44(2):54-59.
9. Metz R, Naber KG, Honneknovel K, et al. Comparative pharmacokinetics and body fluid penetration of ofloxacin of 3rd International Symposium on New Quinolones, Vancouver, Canada, July 12-14 1990. Abstract.