

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HEYBELİADA SANATORYUMU
GÖĞÜS HASTALIKLARI ve GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ŞEF:Dr.MELAHAT KURUTEPE

**DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ
SUŞLARINDA
FUSİDİK ASİT ETKİNLİĞİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr.SELAHATTİN ÖZTAŞ

İSTANBUL 2000

ÖZET

Dünyada her yıl yaklaşık 8 milyon kişi tüberküloza yakalanmakta ve 3 milyon kişi de bu hastalıktan ölmektedir. Ancak asıl tehlike az sayıda olan antitüberküloz ilaçlara karşı artık direnç gelişmeye başlaması ve yeni güçlü antitüberküloz ilaçların kullanıma girmemesidir. Çok ilaca dirençli tüberküloz olarak tanımlanan, en az INH ve RİF direncini içeren tabloda, tedavi uzun, pahalı ve ilaç yan etkileri nedeni ile yönetimi zor bir hal almaktadır. Tedavi rejiminde yeni ve güçlü ilaçlara ihtiyaç vardır. Bizde bu bağlamda fusidik asitin antitüberküloz etkinliğini (etken madde olarak sodyum fusidat kullanarak) invitro ortamda araştırdık.

Mayıs 2000 ile Eylül 2000 tarihleri arasında Heybeliada Sanatoryumu Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne tüberküloz ön tanısı ile yatırılıp, bakteriolojik inceleme için balgam alınabilen 633 teksif pozitif hasta tez çalışmasına alındı. Teksif pozitif balgamlar, ilaçlı (absolü konsantrasyon yöntemi ile) ve ilaçsız Löwenstein-jensen kültüre ekilerek, INH, RİF, SM, EMB ve sodyum fusidata karşı direnç olup olmadığına bakıldı. 488'inde kültürde üreme oldu. 61 kültürde bir yada birden çok antitüberküloz ilaca karşı direnç saptandı ve bunların 34'ü çok ilaca dirençli tüberküloz tanımına uyuyordu. Ancak bu kültürlerin hiçbirinde 128-64-32 mcg/ml konsantrasyonda sodyum fusidata direnç(üreme) saptanmadı. Sodyum fusidatın tüm dozlarında üreme saptanmadığından doza göre etkinlik belirlenemedi.

Sonuçta fusidik asitin invitro ortamda 128-64-32 mcg/ml dozlarda ilaç direnci olan ve olmayan tüm mikobakterium tüberkülozis suşlarına etkili olduğu ve daha düşük dozlarda da çalışmanın devam edilmesi kararına vardık.

ÖNSÖZ

Heybeliada Sanatoryumu Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda desteğini gördüğüm, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli klinik şefim ve Başhekim;
Sayın Dr.Melahat KURUTEPE'ye

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli Klinik Şefleri;
Göğüs Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Dr.Ferit DEMİRÖZ'e,
Göğüs Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Doç.Dr.Attila SAYGI'ya,
Göğüs Cerrahisi Klinik Şefi Sayın Doç.Dr.Bülent ARMAN'a,

Eğitimime büyük katkısı olan Şef ve Şef Muavinleri;
Klinik Şef Muavini Sayın Dr.Armağan HAZAR'a
Klinik Şefi Sayın Doç.Dr.Benan ÇAĞLAYAN'a
Klinik Şef Muavini Sayın Dr.Gülfem YURTERİ'ye

Eğitimim süresince her an bana yardımcı olan ve tez danışmanım
Uz.Dr.Hakan SOLAK'a,
Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanlarım
Uz.Dr.Serdar ERTURAN'a, Uz.Dr.Nihal ÖZŞEKER'e,
Uz.Dr.Özlen TÜMER'e

İç Hastalıkları rotasyonu süresince bilgilerinden yararlandığım Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Klinik Şefi Sayın Dr.Ali YAYLA, diğer tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma

Enfeksiyon hastalıkları rotasyonunu yaptığım Haydarpaşa Numune Hastanesi İntaniye Klinik Şefi Sayın Doç.Dr.Paşa GÖKTAŞ,
diğer tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Radyoloji rotasyonunu yaptığım, Haydarpaşa Numune Hastanesi Radyoloji Klinik Şefi Sayın Dr.Ahmet Cevri YILDIZ'a,

Uz.Dr.Erkan DEMİRSOY ve birlikte çalıştığım diğer tüm doktor arkadaşlarıma, hemşire ve personele,

Etken maddenin sağlanmasındaki katkılarından dolayı
Koçak İlaç Firması'na

Bu tezin hazırlanmasında büyük katkıları bulunan
Uz.Dr.Nurten KAZGÖL'e

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr.Selahattin Öztaş

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Giriş

1

Genel Bilgiler

3

Materyal ve Metod

31

Bulgular

32

Tartışma

37

Sonuç

43

Kaynaklar

44

GİRİŞ

“Kurbanını öldürmeye hazırlanan korkunç bir hastalık vardır...Bu hastalıkta ruh ve beden arasında giderek artan sessiz ve ciddi bir savaş sözkonusudur ; sonuçları o kadar kesindir ki günden güne, parça parça ölümcül kısım harap olur ve solar; böylece ruh hafifler...Bu ilaçların iyileştiremediği, servetin savuşturamadığı ve yoksulluğun bağışık olmakla övünemediği bir hastalıktır. Bazen dev adımlarla, bazen yavaş , sarsak adımlarla ilerleyen bu hastalığın, yavaş ya da hızlı olsun sonu kesin olarak bellidir”

Dickens'in tanımladığı bu korkunç hastalık insanlık tarihi kadar eski olan tüberkülozdur. Tüberküloz , mycobacterium tüberkülozis (ender olarak M.bovis ve M.afrikanum) ile meydana gelen pulmoner ve sistemik bir hastalıktır. 1950'li yıllarda geliştirilen antitüberküloz ilaçları ile ve tıbbın her yönde yaptığı ilerlemelerle bu hastalık gelişmiş ülkelerde tarihe karıştı derken HIV enfeksiyonunun yaygınlaşması ve MDR (multidrugresistant = çok ilaca dirençli) suşların ortaya çıkması ile tekrar gündeme gelmiştir.(1,2)

WHO'nun 1990 yılında yaptığı alan çalışmalarına göre dünya nüfusunun 1/3'ü olan 1.7 milyar insan tbc basili ile enfekte olmuş durumdadır. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 8 milyon kişi tbc yakalanmakta ve 3 milyon kişi de bu hastalıktan ölmektedir. Ülkemizde 1950'li yıllarda başlatılan çalışmalarda başarı sağlanmış olup tüberküloz kontrol altına alındı denilirken 1970'li yıllardan sonra yeniden artmaya başlamıştır. Ülkemiz nüfusunun yaklaşık ¼'ünün tüberküloz basili ile enfekte olduğu ve bu enfekte popülasyondan her yıl 35-40 bine yakın yeni olgunun çıktığı tahmin edilmektedir.(3)

Ancak asıl tehlike 1950'li yıllardan sonra geliştirilen antitüberküloz ilaçlara karşı basilin direnç geliştirmesi ve bu dirençli basilin nazokomial geçişle kişiden kişiye aktararak günümüzün yeni büyük tehlikesi olan MDR tüberküloz enfeksiyonunun yaygınlaşmasıdır. MDR suşlarının ortaya çıkması günümüze kadar güvenle kullandığımız ilaçların yetersiz kalmasına neden olup yeni ilaçların geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu amaçla florokinolonlar, beta-laktamaz'a dirençli antibiyotikler, aminoglikozidler gibi ilaç gruplarının mikobakteryum tüberkülozise karşı etkinlikleri birçok çalışmalarda konu edilmiştir.

Biz de çalışmamızda fusidik asidin (sodyum fusidat) invitro olarak antitüberküloz etkinliğini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

M.Ö 8000 : Prehistorik insana ait iskelet kalıntılarında tüberküloz kanıtları

M.Ö 2500-1000 : Mısır iskeletlerinde omurgadaki Pott hastalığına ait bulgular

M.Ö 800 : İnka erkek çocuğu mumyasının omurga grafisinde Pott hastalığına ait bulgular; lezyon yaymalarında aside dirençli basil

Yukarıda da görüldüğü gibi insanlık tarihi kadar eski olan bu hastalığın etkeni olan tüberküloz basili 1882 yılında Robert Koch tarafından izole edilerek hastalığın tedavisi için ilk adım atılmış ve o günden beri yoğun araştırmalara konu olmuştur. (4,5)

Tüberküloz salgını İngiltere’de 16. yy’da başlamış ve 1700’lerde en yüksek noktasına ulaşmıştır. Oradan Batı Avrupa’ya yayılarak 19.yy başlarında salgın halini almıştır. Daha sonra hastalık Doğu Avrupa’ya ve Kuzey Amerika’ya geçerek bu yerler de 1890’larda büyük salgınlara neden olmuştur. Hala epidemiler devam etmekte olup, son tırmanışı Asya ve Avrupa’da görülmüştür. Son 40 yılda etkili kemoterapinin uygulanması, yaşam ve beslenme koşullarının düzelmesi ile aynı zamanda iyi bir savaşım sonucu tüberküloz mortalitesinde çok belirgin bir düşme görülmüştür. Bununla birlikte tüberküloz bugün hala özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde varlığını sürdürmektedir.(4)

Ülkemizde de iyi bir verem savaş politikası yürütülmesi ve etkili kemoterapötiklerin kullanılmaya başlanması ile mortalitede önemli düşüşler

olmuştur.Ülkemizde tüberküloz mortalitesi ve insidansı (bir yılda bulunan yeni hasta sayısı) tablo 1 ve tablo 2’de gösterilmiştir.(6,7)

YILLAR	Yıl Ortası Nüfus	Ölüm Sayısı	Mortalite (Yüz binde)	Ölüm Nedenleri Sıralamasındaki Yeri
1945	2.084.000	5.462	262	1
1950	3.106.000	5.338	204	-
1960	9.772.000	4.855	55	-
1970	13.711.000	2.770	20	-
1980	19.474.500	1.712	8,8	8
1990	32.971.000	1.052	3,2	17
1993	36.502.000	901	2,5	19

Tablo-1 : Ülkemizde tüberküloz mortalitesi(Devlet İstatistik Enstitüsü)

Yıllar	Yıl Ortası Nüfusu	Bulunan Yeni Veremli Sayısı	Tüberküloz İnsidansı (Yüz binde)
1965	31.149.000	53.851	172,0
1970	35.324.000	44.694	126,0
1975	40.026.000	20.315	50,0
1980	44.438.000	23.210	52,2
1985	50.306.000	30.960	61,5
1990	56.941.000	24.941	43,8
1995	62.526.000	22.981	36,8

Tablo-2 : Ülkemizde tüberküloz prevalansı.

Ülkemizde tüberkülozlu hastaların önemli bir kısmı saptanamamakta, ilgili kayıtlar yeterli tutulamamakta ve bu da istatistiklerimizin güvenilirliğini sarsmaktadır. Yine de Türkiye’de tüberküloz insidansının 100 binde 50-60 arasında olduğu söylenebilir. Bir zamanlar ülkemizde ölüm nedenlerinin başında gelen tüberküloz 1950’li yıllarda başlatılan çalışmalarda kontrol altına

alınmış iken 1970'li yıllardan sonra artmaya başlamıştır. Son 5 yılda değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda ülkemizde primer ve sekonder direncin yüksek değerlerde bulunduğu ve VSD'lerin (Verem Savaş Dispanserlerinin) de tüberküloz tanı ve tedavisinde ciddi sorunları bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan son bir çalışmada tüberkülozlu hastaların %65'inde hiçbir bakteriyolojik çalışmanın yapılmadığı, tedaviye alınan yeni vakaların ancak %19'unun tedavisinin başarı ile tamamlanabildiği görülmüştür. VSD'ler dışındaki sağlık kuruluşlarında saptanan hastaların sayısı ve tedavi sonuçları konusunda bilgimiz yetersizdir.(9)

Günümüzde Türkiye'deki tüberkülozun epidemiyolojik durumu ile ilgili olarak aşağıdaki şu değerlendirmeler yapılabilir :

- a) Türkiye'de varolan tüberkülozlu hastaların %50'den azı VSD'lerce saptanabilmekte ve bu kuruluşlarca saptanan hastaların da ancak %40-50'si tedavi edilebilmektedir.
- b) Türkiye'de tüberkülozun epidemiyolojik durumu ve yıllar içindeki seyri konusunda yeterli ve güvenilir veriler bulunmamaktadır.
- c) Türkiye'de tüberküloz tanı ve tedavi çalışmaları çok farklı kuruluşlarda denetimsiz ve büyük bir karmaşa içinde sürdürülmektedir.
- d) Türkiye'de tüberkülozlu bir hastanın tanı ve tedavisi için yaklaşık 1000 dolarlık bir harcama yapılmasına karşılık, beklenenin çok altında bir tedavi başarı oranının saptanması dispanserlerde sürdürülen tanı ve tedavi çalışmalarında ciddi bir işletmecilik sorununun bulunduğunu düşündürmektedir.

Daha açık bir anlatımla ülkemizde veremin artışına yol açan nedenler şu şekilde sıralanabilir :

- 1) Hastaların yeterince izlenememesi
- 2) İlaçların yeterli miktarda ve zamanında alınamaması

- 3) Balgam tetkiki yetersizliği
- 4) Akibeti meçhul ve işbirliği yapmayan hastaların çok olması
- 5) Temaslı muayanelerinin yetersizliği
- 6) Yetersiz ilaç kullanımı
- 7) Tüberküloz tanı ve tedavisini yürüten sağlık kuruluşları arasında eşgüdüm, denetim ve merkezi planlama eksikliği
- 8) Personelin eğitim ve motivasyon eksikliği
- 9) Hastaların kayıt ihbar sistemindeki yetersizlikler , dispanser çalışma etkinliğinin değerendirilmesi ve denetimi eksikliği
- 10) Güncel sosyo-ekonomik değişiklikler

Mevcut durum : Türkiye’de binlerce tüberküloz hastası ve ailenin gereksiz yere acı çekmesine yol açmakta ve ortaya çıkan kronik dirençli vakalar nedeniyle ülke ekonomisine ve halk sağlığına ciddi yükler getirmektedir. Zira MDR tüberkülozunda , maliyet yüksekliği, tedavi süresinin uzaması, ilaçların temininde güçlük ve takip yetersizliği gibi nedenlerle çok da başarılı sonuçlar alınmamaktadır.(9)

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS'İN BAKTERİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Mycobacteria ailesi aerobik ya da mikroaerofilik, hareketsiz, sporsuz basiller olup, mikroskop altında morfolojik ayrımları yapılamaz. Diğer bakterilere oranla daha yüksek lipid içerikleri yüzünden kuruluğa, alkole, alkaliye, bazı germisidlere ve asitlere daha dayanıklıdırlar. Isıya duyarlı, kuru yerlerde 2-8 ay kalabilir, direk güneş ışığında 2 saatte ölürlür. Balgam içindeki basil güneş ısısına 20-30 saat dayanır. Basil pastörizasyonla 20 dk'da harap olur(10).

Mycobacterium tuberculosis, 0.3x0.6x1.4 mikrometre boyutlarında bir basil olup, düz ya da hafif eğri, tek ya da birkaçı bir arada olacak şekilde mikroskopta izlenir. Düzenli ya da düzensiz boyanabilir. Çizgi ya da inci dizisi şeklinde görülebilir. Ziehl Nielsen boyası ile boyandığında mavi zemin üzerinde, kırmızı renkte tek tek ya da gruplar halinde çizgiler oluşturmuş halde izlenir (11). Bu boyamada ilk olarak karbon füksin kullanılır, 3-5 dakika ısıtılarak boyanın bakteriye girmesi sağlanır. Asit-alkol ile renk giderilir, ancak basil boyayı vermeyerek kırmızı boyanır. Daha sonra zıt boya olarak metilen mavisi ile zemin boyanır. Genç kültürlerde kokobasil görünümü verse de sonra basil formasyonu oluşur.(12)

Tüberküloz basilinin hücre yapısı temelde diğer bakteriler gibidir. Ancak hücre çeperinin biyokimyasal yapısı bakımından önemli ayrılıklar vardır. Gram(+) bakterilerdeki gibi bir peptidoglikan tabakası vardır ancak, lipid içerikleri fazla olduğu için Gram boyasına cevap vermezler. Bu peptidoglikan tabakanın üzerinde lipidden zengin kalın bir tabaka vardır. Bu tabakayı oluşturan mikolik asit, mikoizit, kord faktörü, süfolipid, glikolipid

ve peptidoglikolipidler(Waksen D) gibi maddeler çeşitli mikobakteri türlerinde bulunur.(13,14,15)

Bakteri hücre duvarı ;

Lipid, karbonhidrat ve protein fraksiyonundan oluşur. Duvar, adjuvan yani antijenik özelliği arttırıcı yapıdadır. Bakterinin oluşturduğu bağışık yanıtta sorumlu yapıdır. Bakteri hücre duvarı başlıca 3 yapıdan oluşur :

Lipid fraksiyon(%40) : Türe spesifikdir ve hücresel bağışıklık üzerine(granülom oluşumu) etkilidir. Çoğu fosfolipid yapısındadır. Hastalığın patogenezinde görülen tipik nekroza neden olur. Bu lipidler arasında virulansı sağlayan kord faktörü de bulunur, (granülom oluşumu).Virulan bakteride kord faktörü düzenli bir dizilim gösterir. Eterle ortadan kaldırılabilen bu faktör olmazsa, bakteri avirulan forma geçer. Fagozitozu önleyerek kronik tüberküllerin oluşmasına yol açar.

Protein fraksiyonu(%50) : Gecikmiş tipte aşırı duyarlılık, antikor ve tüberkülin redaksiyonu oluşundan sorumludur.

Polisakkaridler(%8-10) : Anafilaktik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonuna yol açarlar. Invitro olarak antikor-antigen kompleksinin oluşumunu engellerler. (13-15)

Replikasyon süresi 15-20 saattir. Lowenstein–Jensen besi yerinde 3-4 haftada ürer. Karbon kaynağı olarak gliserol kullanır. Nitrojen'i inorganik kaynaklardan elde eder. Fe⁺² ve Zn⁺¹, üremesi için gerekli minerallerdir (11).

Kompleks organik besi yeri olan Löwenstein – Jensen ; yumurta sarısı , patates unu , gliserin ve safra tuzları içerir. İlk izolasyon için uygundur. Basit

karbon ve azot kaynakları açısından zengindir. Bu besi yeri mikobakteriler için non-selektiftir. Malaşit yeşili ve penisilin gibi maddeler eklenerek diğer bakterilerin üremesi engellenir ve selektif hale getirilir. Yeterli materyal ekildiğinde 4-6 haftada belirgin üreme gözlenir. Gliserin , hominis tipinin üremesini aktive ederken Bovis tipini baskılar. En erken üreme 10 günde olur. 3 haftada üreme gözle görünür ve 4-6 haftada da belirgin koloni oluştururlar. R tipi koloni yaparlar. Kuru görünümlü ve yüzeyleri düzensizdir. Pigment içermezler. Krem renginde koloni oluştururlar. Atipik olanlar 22 derecede pigment yaparak hızlı üreyebilirler.

Üreme optimal olarak 33-39 °C ısıda, 6.3-6.5 pH ve atmosfer %5-10 CO₂ 'li ortamda gerçekleşir(12).

Son yıllarda hızlı sonuç veren kültür sistemleri geliştirilmiştir:

Radyometrik yöntem (BACTEC) : Bu yöntemde kültür şişeleri içerisindeki sıvı besi yerinde, karbon kaynağı olarak karbon-14 içeren palmitik asit bulunur. Mycobakteriler bu ortamda ürerken , palmitik asidi kullanırlar ve bundan radyoaktif karbondioksit oluştururlar. Şişedeki bu radyoaktif gazı saptayan okuyucu üremenin belirlenmesini sağlar. Bu yöntemle M.tüberkülozis'in klinik örneklerde varlığının gösterilmesi ortalama 1 haftaya inmiştir (16)

Fluoresan Yöntem : Micobakteri üremesi ortamdaki oksijenin tüketilmesine bağlı olarak fluoresans veren bir madde içeren tüpte (**Mycobacteria growth indicator tube = MGIT**) , kültür yapılarak gösterilir (17)

Haberci mikobakteriofaj : Mikobakterileri infekte eden ve basil içerisinde kolayca saptanabilen bir ürün oluşturan virüstür. Ateşböceğinin

ışık üretmesinden sorumlu lusiferaz enzim geninin bu fajlara klonlanması ile haberci fajlar elde edilmiştir. Klinik örneklerde bu faj ile infekte edilen basiller lusiferin eklendiğinde ışık oluşturarak karanlık alanda kolayca görünür hale gelirler. Örnekte 500-5000 kadar bakteri olması tanı için yeterli olur. Bu yöntem ile canlı ve cansız bakteriler de ayırdedilebilir (18).

Tüberküloz patogenezi: konak ile parazit arasında süren bir dizi savaş olarak kabul edilebilir. Konağın zayıf noktaları basil gelişimi için iyi bir hücre içi ortam sağlayan aktive olmamış makrofajlar ve basilin hücre dışında gelişmesini destekleyen likefiye kazeöz madde oluşumudur. Basilin zayıf noktaları ise tamamen aktive olmuş makrofaj içinde yaşama yeteneği olmaması ve sert kazeöz doku içinde çoğalma yeteneği olmamasıdır.

Basil alveol içine inhale edildikten sonra tüberkülozun ilk evresi başlar. Alveoler makrofaj , inhale edilen basili yutar ve genellikle onu harab eder. Bu harabiyet alveoler makrofajın bünyesinde barındırdığı mikrop öldürücü güce ve basilin genetik ve fenotipik virülansına bağlıdır. Orijinal alveoler makrofajlar inhale edilen basili harap ya da inhibe edemezlerse basiller makrofaj patlayan dek çoğalabilirler. Bundan sonra makrofajın basil yükü diğer alveoler makrofajlar ve kan kökenli makrofajlar tarafından yutulur.(19,20,21)

Daha sonra konak makrofajlarının ve basillerin birbirine zarar vermediği simbiyotik bir ilişki başlar. Yeni makrofajlar henüz aktive olmamış durumdadırlar ve bu nedenle basilleri inhibe ya da harap edemezler. Zamanla lezyonda giderek artan sayıda basil birikir (ikinci evre – simbiyoz) Hastalığın 3.evresi , logaritmik basil büyümesi durduğu zaman başlar. Konak hem hücrel immünite hem de geç aşırı duyarlılık aktivitesi kazanmıştır. Sonuç olarak konak, aktive olmamış makrofajlardaki inhibisyonsuz basil

büyümesini kontrol edebilmek için kendi dokularını harap eder; aksi takdirde olay konak için ölümcül olabilir. Ancak böyle bir kontrolden sonra kazeöz odak çevresinde toplanan aktive makrofajlar hastalık yayılımını engelleyebilir.(19,22)

Ne yazık ki hücrel immünite iyi gelişmiş bile olsa hastalık ilerlemeye devam edebilir. Bu tip bir ilerleme likefaksiyon ve kavite oluşumu sonucunda ortaya çıkar (23,24). Likefiye materyal tüberküloz basili için kusursuz bir çoğalma ortamı oluşturur. İlk kez basil hücre dışında çoğalır ve çok büyük sayılara ulaşır. Likefaksiyon insandaki hastalığın sürmesini sağlar . Çok sayıdaki basilin içinden antimikrobik ajanlara dirençli mutandlar çıkabilir. Bu nedenle tüberküloz aynı anda 3-4 antimikrobik ajan verilerek tedavi edilebilir.(19)

Hastalığın bu farklı evrelerinde ve bu evrelerdeki farklı lezyonlarda değişik tipte basil popülasyonlarının olduğu ileri sürülmüştür.1985 yılında Mitchison, özel bakteri popülasyonları teorisini ileri sürmüştür(25). Bugünkü modern tedavi prensiplerinin temelini oluşturan bu teoriye göre, bir lezyonda 4 değişik metabolik aktivitede basil toplulukları bulunmaktadır .

A Grubu: En büyük bakteriyel popülasyon kavite duvarlarında extrasellüler olarak bulunmaktadır. Basiller sayıca çok oldukları gibi, metabolik olarak da aktif durumdadırlar. Kaviter bir lezyonda 1 milyar civarında basil bulunduğu ileri sürülmektedir. Kavite bronş ile ilişkili olup, bronşial sekresyonlar aracılığıyla, öksürük,konuşma v.b. faaliyetler sonucunda bol miktarda bakterinin etrafa bulaşmasında önemli rol oynamaktadır. Tüberküloz kemoterapisinin hedeflerinden birisi bu bakteri topluluğudur. Tedavi başlangıcında çok sayıda basilin yok edilmesi olarak ifade edilen bu etki “Erken Bakterisidal Aktivite” olarak adlandırılmaktadır

ve etkin bir tüberküloz ilacında bulunması beklenen bir özelliktir. Bakteri sayısının çok fazla olması, çeşitli ilaçlara dirençli mutant suşların bulunma olasılığını da arttırmaktadır. Bu nedenle tedavinin yapıldığı bölgenin epidemiyolojik özelliğine göre başlangıç rejimleri düzenlenmelidir. (Primer H direncinin %4'den fazla olduğu ülkelerde tedaviye 4 ilaç ile başlanılmalıdır) (26).

B Grubu: 10.000 ile 100.000 arasında basil içeren bir diğer bakteri popülasyonu ise intrasellüler asid ortamda yerleşmiş basil topluluğudur. Sadece hücre içinde değil, aynı zamanda inflamasyonun olduğu dokularda da basiller bulunabilmektedir. Bu grup basiller de yarı dormant metabolik aktivite gösterirler. En etkili ilaç Pirazinamid'tir. Bu grubun yok edilmesi de sterilizan aktivite olarak adlandırılır. C ve B grubu basillerin elimine edilememesi yani sterilizasyonun sağlanamaması klinikte relaplara neden olmaktadır (27).

C Grubu: İkinci büyük popülasyon 100 ile 10.000 arasında basil içeren kapalı kazeöz odaklardır. Tüberküloz tedavisinin en önemli hedeflerinden birisidir. Bu odaklarda pH nötraldir. Ancak oksijen konsantrasyonu düşüktür. Bu nedenle bakteriyel çoğalma çok yavaştır. Yarı dormant durumda bulunan basiller, zaman zaman aktif hale geçmektedirler. Tüberküloz tedavisinin aylar ile ifade edilen sürelerde kullanılmasının nedeni bu grup bakteri popülasyonudur (28). Kapalı kazeöz odaklarda bulunan basillerin yok edilmesi iyi bir tüberküloz ilacından beklenen diğer bir etkidir ve "Sterilizan Aktivite" olarak adlandırılır. En önemli sterilizan etkili ilaç Rifampisin'dir.

D Grubu: Bu grupta çok az basil bulunmaktadır ve gerçekten dormant durumdadırlar. Bu gruba etkili bir ilaç bulunmamaktadır.

	ORGANİZMA		
	Hücre dışı	Hücre içi	Kazeöz lezyon
İSONİAZİD	++	++	+
RİFAMPİSİN	++	++	++
PİRAZİNAMİD	-	++	++
ETAMBUTOL	+	+	?
STREPTOMİSİN	++	-	-

Tablo 3: Fizyolojik ortama göre ilaç etkinliği

ANTİ TÜBERKÜLOZ İLAÇLAR

Anti tüberküloz ilaçlar majör ve minör ilaçlar olarak iki kısımda incelenebilir(7).(Tablo:4)

MAJÖR (PRİMER) İLAÇLAR	MİNÖR (SEKONDER) İLAÇLAR
İsoniazid	PAS
Rifampisin	Sikloserin
Pirazinamid	Aminoglikozitler
Etambutol	Kinolonlar
Streptomisin	Etionamid-Protionamid
	Kanamisin
	Viomisin
	Kapreomisin
	Betalaktam antibiotikler
	Klofazimin
	Rifamisin Türevleri

Tablo:4 Tüberküloz tedavisinde kullanılan majör ve minör ilaçlar

Günümüzde kullanılan majör (primer) tüberküloz ilaçlarından bazılarının kimyasal, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri şöyledir:

İzoniazid: Nikotinamid'ten sentezlenmiş bir ilaçtır. Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte, DNA ve RNA sentezini etkilediği düşünülmektedir. Hızlı üreyen basillere etkilidir. Oral yolla alınır. 1-2 saatte maksimal serum düzeyine erişir. Bütün vücut sıvılarına dağılır. Karaciğerden asetillenerek, inaktive edilir. En sık görülen yan etkisi hepatotoksisitedir. Alkol alımı ile toksik etkisi artar. SGOT ve SGPT değerlerinde artışa yol açar. İkinci önemli yan etkisi, periferik nöropatidir. Vitamin B6 ile antogonist etki göstermesi sonucu gelişir. Vitamin B6 alımı (100 mg) ile bu yan etki görülmez (29,30).

Rifampisin: Streptomyces mediterranaei'den elde edilen yarı sentetik bir ilaçtır. RNA sentezini bozarak etki gösterir. Devamlı üreyen ve persister basillere etkilidir. Oral yolla, aç karına, tek doz olarak alınır. 2 saatte maksimal serum konsantrasyonuna ulaşır. Enterohepatik siklusa girdiğinden, etki süresi uzundur. Karaciğerde deasetilizastona uğrar, vücut sıvılarını kırmızıya boyar. En önemli yan etkisi hepatotoksisitedir. SGOT ve SGPT takibi yapılmalıdır. Karaciğerde mikrozomal enzimleri indüklediğinden, bazı ilaçlarla etkileşime girer. (oral kontraseptifler, oral antikoagülanlar, digitoksin, kortikosteroidler gibi) (29,30).

Etambutol: Sentetik bir antibiyotiktir. DNA sentezini yavaşlatıcı etkisi vardır. Bakteriostatik etkilidir. Oral yoldan tek doz şeklinde alınır. Büyük çoğunluğu aktif şekilde böbrek yolu ile atılır. En önemli yan etkisi optik nörit'tir. İlacın kesilmesi ile geriler (29,30).

Streptomisin: Aminoglikozit grubu bir ilaçtır. Bakterisid etkilidir. Ribozomlardaki 30S ünitesine bağlanır. mRNA yanlış okunur ve protein biyosentezi bozulur. Hücre dışı basillere etkilidir. Parenteral yoldan kullanılır. Vücut sıvılarına kolayca dağılır, normalde kan beyin engelini geçemez. Böbrekler yolu ile atılır. En önemli yan etkisi 8. kafa çiftine etkisinden dolayı ototoksisite ve nefrotoksisitedir.(29,30,31).

Minör-Sekonder İlaçlar:

Etionamid ve Protionamid: Benzer etkilidirler. Oral kullanılırlar. Atipik mikobakteriler çoğunlukla bu ilaçlara dirençlidir. Menenjitte BOS'a geçer. Karaciğerde metabolize edilir, idrarla %1'i aktif, kalanı inaktif olarak atılır. Günlük doz erişkinde 500-750 mgr'dır. Sindirim bozuklukları, nöropsişik bozukluklar, transaminazlarda artış ve sitolitik ikter gibi yan etkileri vardır.

Para Amino Salisilik Asit (PAS): Benzoik asidi sulfonamidler gibi antagonize ederek etkisini gösteren, yüksek dozlarda bile bakteriostatik etkili bir ilaçtır. Kazeinli dokulara ulaşabilir ancak BOS bariyerini aşamaz. Günlük 10-12gr dozda kullanılabilir. En sık yan etkisi gastrointestinal sistem yakınmalarıdır. Glukoz 6P Dehidrogenaz eksikliği olanlarda hemolitik anemi görülebilir. Özellikle etionamidi de içeren tedavi şemalarında hipotroidizm görülebilir. Kalp hastalarında sodyum yüklenmesine dikkat etmek gerekir. Böbrek yetmezliği olanlarda dikkatli olunmalıdır. Probenesid, penisilin gibi ilaçlar PAS'ın böbreklerden atılımını yavaşlatır.

Sikloserin: Streptomyces garyphalus'dan sentez edilen, E.coli ve S.aureus üzerine de etkili bir antitüberküloz ilaçtır. Diğer ilaçlarla arasında

çapraz direnç yoktur.Oral emilimi iyi ve hızlıdır.Akciğer ve BOS'a iyigeçer.Böbrek yetmezliğinde kan konsantrasyonu yükselir.Günlük 750-1000 mg arasında verilir. Alkollü içecekler trankilizan ve antiepileptiklerle beraber kullanılmamalıdır.Yan etkiler genellikle tedavinin ilk haftasında görülür.Ençok nöropsişik yan etkiler ortaya çıkabilir.Depresif mod sıkıntı, baş dönmesi, kas kasılmaları, motor eksitasyonlar, epileptik krizler ve intahara meyil görülebilir.

Florokinolonlar: Tüberküloz basilinin replikasyon süresi uzun olduğundan günde bir kez verilebilir.Oflaksasin 600-800 mg/gün, siproflaksasin 1000-1500 mg/gün dozda kullanılır.Gasrointestinal yan etkiler, baş ağrısı, tremor ve döküntü sayılabilir.Karaciğer enzimlerinin takibi gereklidir.Teofilin metabolizmasını etkiler.Beraber kullanıldığında serum teofilin düzeyinde artış olabilir.

Amoksisilin-Klavulidik asit: M.tüberkülozis sahip olduğu beta laktamaz enzimi nedeniyle betalaktam antibiotiklere karşı rezistandır.Ancak bir betalaktamaz inhibitörü olan klavulonik asit ile kombine edilen amoksisilinin invitro etkisi vardır.Günlük doz, dört kez verilen 500mg'ır.

Kanamisin: Aminoglikozit grubundandır. Tüberkülostatiktir. Streptomisin ile aralarında çapraz direnç vardır.Günlük doz 1gr olup, total 60gr'ı aşmamalıdır.Duyuma, denge ve böbrek üzerine toksik etkileri vardır.Kalsyum, potasyum ve magnezyum dengelerini bozabilir.

Viomisin: Çeşitli streptomyces türlerinden elde edilir.Streptomisin kadar etkilidir.Tek başına kullanıldığında hızla direnç gelişir.Kanamisin ile çapraz rezistans varken SM, İNH ve PAS ile yoktur.İntramuskuler kullanılır.

Günlük doz 1gr'dır. Allerjik reaksiyonlar, ototoksisite ve nefrotoksisite yapabilir.

Kapreomisin: Streptomyces capreolusdan izole edilen polipeptid yapıda bir tüberküloz ilacıdır. Viomisine dirençli suşlara etkisizdir. İntramuskuler kullanılır. Günlük doz 2-3 ay süre ile 1gr dır. Allerjik reaksiyonlar, ototoksisite, nefrotoksisite yapabilir.

Tiasetazon: Bir tiosemikarbazon türevidir. PAS yerine kullanılabilir ve daha etkilidir. Etionamid ile arasında çapraz direnç vardır. Oral kullanılır. İlk iki hafta 50 mg/gün, daha sonra 150-200 mg/gün verilir. Anemi, nefrit, hepatit, kemik iliği depresyonu, cilt döküntüleri gibi yan etkileri bildirilmiştir. (29-35)

ANTİ TÜBERKÜLOZ İLAÇLARA KARŞI DİRENÇ GELİŞİMİ

M. tuberculosis'in tüberküloz ilaçlarına direnç kazanması, bakteri kromozomlarında ortaya çıkan mutasyonlarla olmaktadır. Tüberkülozun ilk grup ilaçlarına karşı oluşan dirençler birbirlerinden bağımsızdır; kromozom bölgeleri farklıdır (36).

İlaçla karşılaşmamış suşlar incelendiğinde, mutant suşların bulunma olasılığı düşüktür. Rifampisine karşı yüzmilyonda bir, izoniazid, streptomisin, etambutol, kanamisin, ve PAS'a karşı milyonda bir, etionamid, kapreomisin, viomisin, sikloserin ve tiasetazona karşı binde birdir.

Çok sayıda bakteri içeren topluluklar daha ilaçla tedaviye başlanmadan önce bir veya birden çok ilaca dirençli mutant basiller içerir. Eğer bu

topluluğa karşı tek ilaçla tedavi (monoterapi) uygulanırsa duyarlı basiller ölecek fakat az sayıdaki dirençli basil yaşamaya ve çoğalmaya devam edecek ve böylece genel popülasyona hakim olacaktır. Doğru bir şekilde dördümlü tedaviye başlanan hastada, hastanın ilaçları düzenli almaması, emilim bozukluğu, daha başlangıçta ilaç rezistansının bulunması gibi nedenlerle tedavi başarısızlığı oluşup hele birde bu durumda tedaviye tek ilaç eklenmesi gibi yanlışlıkların yapılması sonucunda monoterapiye bağımlı ilaç rezistansı gelişir.(37,38)

Monoterapi olmadan gelişen ilaç direncini ise Mitchison dört mekanizma ile açıklamaya çalışmıştır.(39) Temel olarak çok sayıda ilaçlar alındığı sürece devam eden bakteriyel inhibisyon ve ilaçlar bırakıldığında bunu izleyen yeniden çoğalma evresi bulunmaktadır. Bu devrelerin her birinde dirençli basillerin oranı duyarlı olanlara göre artar. Sonunda mutantlar popülasyona hakim olur. Mitchison'ın tanımladığı dört mekanizmanın ikisi bakteriyel inhibisyon, diğer ikisi ise bunu izleyen yeniden çoğalma safhasında gerçekleşir.

İlaçların erken bakterisidal etkinliğinin farklı olması: İzoniazidin erken bakterisidal etkisinin rifampisine göre güçlü olmasına dayanır. İNH ve RMP içeren bir rejimde tedavinin başlangıcında İNH'a duyarlı basiller bakterisidal etkinliği yüksek olan İNH'ca öldürülürken İNH'a dirençli basiller RMP ile daha yavaş öldürülecekler ve bu aşamada ilaç bırakılırsa basiller yeniden çoğalmaya başlayacak ve İNH dirençli basillerin popülasyondaki oranı artacaktır.

Özel bakteri topluluklarının sterilizasyonu sırasında monoterapi: Ara sıra metabolik aktivite gösteren basillerin rifampisin, asit ortamdaki basillerin pirazinamid tarafından öldürüldüğü varsayılır. İNH ve EMB'nin bu

basil toplulukları üzerinde etkili olmaması nedeniyle tedavi sırasında istemeden bir monoterapi oluşturulması esasına dayanır.

Yeniden çoğalma döneminde subinhibitör ilaç konsantrasyonu:

Yeniden çoğalma döneminde ilaç subinhibitör konsantrasyonda bulunursa duyarlı basillerin çoğalması tam olarak durdurulamaz ancak hızı azalır. Dirençli basillerin çoğalma hızı etkilenmez. Böylece dirençli mutantlar ortama hakim olur.

Yeniden çoğalma sırasında ölü devre etkisi: İNH ve RMP içeren bir rejimde alınan bir kaç dozdan sonra duyarlı basiller İNH ile baskılanır. Tedaviye ara verilirse duyarlı basiller günlerce baskılanmış olarak kalır. RMP'nin ölü devre etkisi daha kısadır. Esas olarak direnç gelişimine ölü devreler arasındaki bu fark neden olur.

Yukardaki mekanizmalarla yada monoterapi ile gelişen ilaç rezistansının nedenleri irdelendiğinde hep; ilaçların düzensiz kullanımı, tedaviye ara verilmesi, tedavinin erken kesilmesi gibi insan hatalarının önplanda olduğu görülür. Tabiki kromozomal olarak primer rezistans da söz konusudur ama bu gün hastanelerde ve VSD'lerde karşımıza çıkan rezistan suşların çok büyük bir kısmı sekonder-kazanılmış direçtir. Tedavi sırasında , tedavinin yetersizliği ,düzensiz kullanımı yada tedavi rejiminin yanlış seçilmesi, sonucu gelişen ilaç direnci anlamına gelen Sekonder-kazanılmış direnç; tedavi politikasının yetersizliğini ve düzensizliğini gösterir.

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Tüberküloz tanısı kesinleşen hastadan iyi bir öykü alınarak ve önceki tıbbi kayıt ve belgeleri incelenerek aşağıdaki katagorilerden hangisine girdiği değerlendirilir ve buna göre nasıl tedavi edileceğine karar verilir(12).

Yeni olgu: Daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş yada bir aydan daha az süre tedavi almış hastalar.

Nüks olgu (Relapse): Daha önce tüberküloz tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastalarda yeniden tüberküloz tanısı konursa, yani balgamda basil müsbetliği saptanırsa nüks kabul edilir.

Tedavi başarısızlığı (Failure): Yeni tanı konmuş ve tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonra alınan balgam örneklerinde yayma, yada kültür ile basil gösterilen hastalar.

Tedaviye ara verip dönen olgu: Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verip basil müsbet olarak yeniden başvuran hastalardır.

Kronik olgu: Nüks, ara verme ya da tedavi başarısızlığı nedeniyle uygulanan yeniden tedavi rejiminin sonunda hala basil müsbet olan hastalardır.

Tedavi başarısızlığı olan hastalarla, kronik tüberkülozlu hastaların bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde minör ilaçlarla tedavisi gereklidir.

Tüberküloz tedavisi iki ana fazdan oluşur:

1-Başlangıç fazı: Hedefi çok sayıda, aktif olarak çoğalan basillerdir. Tedavinin bu fazında yapılacak ilaç kombinasyonlarında erken bakterisidal aktivite ve direnç gelişimini önleyici etki ön planda tutulmalıdır. Başlangıç fazında uygun tedavi kombinasyonları oluşturamamak, ya da düzensiz ilaç kullanımı tedavi yetmezliği gelişmesine neden olur. Bir ülkede primer İsoniazid direnci %4'ün üzerinde olduğu zaman, yeni vakaların tedavilerine 4 ilaç ile başlanmalıdır(40). Bu ilaçlar İsoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol, ya da Streptomisindir(41,42). Süre 2 aydır.

2-İdame Fazı (Sterilizan Aktivite):Hedef, yarı dormant durumdaki basillerdir. Bu fazda Sterilizan Etkili ilaçlar kullanılmalıdır. Tedavinin bu fazında kullanılan ilaçların yetersiz kalması veya düzensiz ilaç kullanımı, relaplara neden olabilir. Bu durumda hastada bulunan basillerde muhtemelen dirençlilik yoktur. Aynı kombinasyonla tedavi mümkündür. İlaçlar İsoniazid ve Rifampisindir (41,42) Tablo:5

HASTALIĞIN TÜRÜ	BAŞLANGIÇ FAZI (günlük) (2 ay)	İDAME FAZI (günlük)
Yeni olgular	İNH+RİF+PZA+EMB Veya İNH+RİF+PZA+SM	4 ay İNH+RİF
Tedaviye ara verip dönenler, nüksler	İNH+RİF+PZA+EMB+SM	1 ay İNH+RİF+PZA+EMB bundan sonra 5 ay İNH+RİF+EMB
Çocuk Tüberkülozu	İNH+RİF+PZA	4 ay İNH+RİF
Akciğer dışı organ tüberkülozu (menenjit milier, perikardit, peritonit, omurga, genitoüriner,intestinal, iki tarafli plörezi)	İNH+RİF+PZA+EMB Veya İNH+RİF+PZA+SM	7-10 ay İNH+RİF
Diğer	Aynı	4 ay İNH+RİF
Tedavi başarısızlığı ve Kronik olgular	Bu konu da uzmanlaşmış merkezlerde minör ilaçlarla tedavi edilebilir	

ÇOK İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZDA TEDAVİ

Tanım olarak çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİDT) en az izoniazid (İNH) ve Rifampisin (RİF)'e dirençli tüberkülozdur (43,44).

Direnç paternlerinin bir çoğunda örneğin tek ilaca dirençli olguların hemen tümünde, iki ilaca dirençli olguların çoğunda birinci basamak (major) ilaçlarla başarı sağlanırken, en önemli iki antitüberküloz ilaç olan İNH ve RİF'e direnç varlığında ise tedavide büyük sorunlar yaşanmakta ve bu hastaların bir kısmını tedavi etmek mümkün olmamaktadır (43).

Bu nedenle ÇİDT hastaları ayrı bir grup olarak ele alınmaktadır.

ÇİDT bir iatrojenik hastalıktır (43,45). Tüm iatrojenik hastalarda olduğu gibi ÇİDT'da da asıl önemli olan bu hastalığın oluşumunu engellemektir, yani hata yapmamaktır. Diğer bir ifade ile yeni saptanan tüberküloz olgularının iyi bir şekilde tedavi edilmeleri ÇİDT'un gerçek tedavisidir. Bu nedenle son yıllarda yeni olgu tedavilerinin başarı oranlarını artırmak için yoğun çaba harcanmaktadır.

Olaya ülke bazında bakarsak, fazla sayıda ÇİDT olgusunun varlığı ulusal kontrol programının uzunca bir süredir iyi işlemediğinin bir göstergesidir. Diğer bir ifade ile bir türlü organize olamayan kaotik tedaviler topluma çok sayıda ÇİDT olgusu kazandırmaktadır (44).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) başarılı bir tüberküloz kontrolü için toplumdaki yeni olgu saptama oranının en az %70, saptanabilen olguların başarılı olarak tedavi edilme oranının ise en az %85 olması gerektiğini bildirmiştir (33,36). Günümüzde ÇİDT giderek büyüyen bir sorun halini

almıştır. Bu nedenle yeni olgularda %85'lik başarı oranını yakalamak giderek zorlaşmaktadır. Bu zorluğu aşmak için Centers for Disease Control and Presentation (CDC) ve American Thorasic Society(ATS) yeni olguların tedavileri ile ilgili bazı önerilerde bulunmuştur (46). Bunlar:

1. Yeni saptanan tüberkülozlu hastalara tedaviye başlamadan önce yeterli sayıda kültür ve ilaç hassasiyet testi yapılmalıdır. Üçüncü ayın sonunda kültürler menfileşmiyorsa bu testler tekrarlanmalıdır.
2. Primer INH direncinin %4'den fazla olduğu bölgelerde tedaviye 4 ilaçla başlanmalıdır. Bu dört ilaç INH, RIF, PZA ve bunların yanında EMB veya SM olmalıdır. PZA'nın ilaç direncini önlemede etkisinin düşük olduğu göz önünde bulundurulursa bu yaklaşımın ana amacı INH direncinin yüksek olduğu bölgelerde RIF direnci gelişimini önlemektir. Bilindiği gibi RIF direnci kısa süreli modern tedavilerin başarısızlığa uğramasındaki en önemli nedenlerden biridir(45,47,48). Türkiye'de dördüncü ilaç olarak EMB'un kullanımı daha doğru olacaktır. Çünkü ülkemizde primer SM direnci çok yüksek boyutlardadır (49).
3. Yeni olguların tedavileri direk gözlem altında uygulanmalıdır. Direk Gözlem altında Tedavi(DGT) ile mümkün olduğunca her dozun denetim altında verilmesi önerilmektedir. Çünkü kısa süreli modern tedavilerde (6 aylık) her dozun bile önemi vardır. Son yıllarda DGT'yi dünyada yaygın olarak uygulamak için yoğun çaba harcanmaktadır (50,51,52,53).

ÇİDT hastalarının tedavileri diğer tüberküloz hastalarına göre çok daha zor ve zahmetlidir. Bu hastalarda:

- 1) Uzun süre hastanede yatış gereklidir.
- 2) Daha zor tolere edilen ve daha toksik ilaçlar kullanılmak zorundadır.
- 3) Yüksek risk taşıyan rezeksiyon cerrahileri gerekebilir.

- 4) Tedavi maliyeti çok yüksektir.
- 5) Bu işte özelleşmiş merkezlerde bile başarı şansları diğer hastalardan daha düşüktür (43,44,47).
- 6) Ancak tüm bu zorluklara rağmen bu hastaların tedavileri için elden gelen gayret gösterilmelidir. Çünkü bu hastalar tedavi edilmedikleri takdirde uzun süre çok ilaca dirençli basillerini etrafa yayarak toplum sağlığı açısından büyük bir tehdit oluşturmaktadırlar (45,43,54,55)

Yeni saptanmış hastaların tersine ÇİDT hastalarının tedavilerinde herkes tarafından benimsenen görüş birliği yoktur. Çünkü bu hastalarda uygulanan tedavi rejimlerinin içerikleri, bu tedavilerin optimum süreleri ve bunların başarı oranları konusunda elimizde net ve yeterli veriler yoktur. Dahası bu konu ile ilgili birbiri ile çelişen çalışmaların olması görüş birliğini engellemektedir. Primer ÇİDT hastaların tedavileri daha önce uzun yıllar çeşitli tedaviler görmüş ve ileri derecede akciğer hasarı gelişmiş sekonder ÇİDT hastalarına göre çok daha kolaydır.

ÇİDT hastalarının tedavilerinde görüş birliği yoktur. Ancak yinede uyulmasında sayısız faydalar bulunan bazı prensipler vardır.

Bu prensipler;

- 1) Bu hastaların tedavileri bu işte uzmanlaşmış merkezlerde yapılmalıdır.
- 2) Bu hastaların hikayeleri çok önemlidir. Bu hastaların daha önce kullandığı tüm tedaviler, bu tedavilerde kullanılan tüm ilaçlar, bu ilaçların doz ve süreleri, bu tedavilerin akibeti, hastanın önceki tedavilere uyumu ve hastanın bakteriyolojik, radyolojik ve klinik seyri en küçük ayrıntısına kadar öğrenilmelidir (43,44,48,56,57,58).
- 3) Bu hastalara uygulanacak tedaviler kişiye özel olmalıdır(43-45,48,56,58).
- 4) Bu hastaların tedavilerinde daha önce kullanılmamış ve tedavi öncesi yapılmış olan ilaç hassasiyet testlerinde hassas olduğu saptanan en az 3

yeni ilaç kullanılmalıdır. Mümkmn olduğunca tedavide bir kinolon grubu ilaç ile parenteral bir ilaç bulundurulmalıdır (45,56-60). Bu hastaların tedavilerinde kullanılacak ilaç sayısının en az 4, mümkmnse daha fazla olması gerekliliğini vurgulayan yayınlar vardır (43,44). Bu hastalarda tedavi planlanırken bazı ilaçları kullanmayıp yedekte tutmak yanlış olur. Çünkü bu hastalar tüberküloz ile daha önceki savaşlarının tümünü kaybetmiş hastalardır. Ve önlerinde sadece bir savaş hakları vardır. Bu nedenle tedavi için eldeki tüm olanakların seferber edilmesi daha doğru olacaktır.

- 5) Başarısız olan veya başarısızlığa gittiği inanılan tedavilere hiçbir zaman tek veya çift ilaç eklenmemelidir.
- 6) Bu hastaların tedavilerinde kullanılan ilaçlar daha zor tolere edildiklerinden ve daha toksik olduklarından, bu hastalar yakından takip edilmelidirler ve tedavileri direk gözlem altında yapılmalıdır. Yakın takipteki amaç hastaları ilaçtan nefret eder hale gelmeden önce yan etkilerinin saptanması ve giderilmesidir. Yan etkilerinin erken saptanabilmesi için hastalar olası yan etkiler açısından eğitilmelidir (34,43,44,48,56-61). Bu hastaların tedavisinde en iyi sonuç için, hasta tolere edebildiği sürece ilaçlar maksimum klinik dozda kullanılmalıdır (34). Ancak hastaların tolerasyonunu arttırmak için ilaçlara küçük dozlarda başlanıp 3-10 gün içinde tam dozlara çıkılabilir (43).
- 7) Bu hastaların tedavi süreleri uzundur. Bu süre kültürler menfileştikten sonra 12-24 ay olarak belirtilmektedir. Nüks riskinin azaltılması için bu sürenin mümkmn olduğunca uzun tutulması daha fazla kabul gören yaklaşımdır. Parenteral ilaçlar 3-6 ayda kesilebilir (34,44,45,56-61).
- 8) Tedaviye yanıtın en iyi göstergesi bakteriyolojik yanıttır. Bu nedenle hastalar başlangıçta aylık, kültürler menfileştikten sonra 2-3 ayda bir bakteriyolojik olarak takip edilmelidir. Hastanın ateşinin düşmesi, öksürük ve balgam çıkarmasının azalması ve kilo artışı tedavi yanıtının

dolaylı bulgularıdır. Radyolojik bulgular ise bunların gerisinde kalır (34,43,56,58).

- 9) Bu hastalara özel bir ilgi gösterilmelidir. Bu hastaların psikolojik ve sosyal sorunları tedavi başarısını sandığından çok etkilemektedir. Bu sorunlar ile ilgilenilmeli ve çözümler bulunmaya çalışılmalıdır(58).

ÇİDT hastalarının tedavileri kişiye özeldir. Ancak bu tedavi rejimlerine örnek olarak DSÖ'nün 1997 rehberinde yer alan tedavi rejimlerini aşağıdaki Tablo-2'de görebilirsiniz (44).

Direnç paterni	Başlangıç fazı		İdame fazı	
	İlaçlar	Süre(ay)	İlaçlar	Süre(ay)
INH,RİF ve SM	1. Aminoglikozid	3	1. Etionamid	18
	2. Etionamid	3	2. Ofłaksasin	18
	3. PZA	3	3. EMB	18
	4. Ofłaksazin	3		
	5. EMB	3		
INH, RİF, SM, EMB	1. Aminoglikozid	3	1. Etionamid	18
	2. Etionamid	3	2. Ofłaksasin	18
	3. PZA(PAS)	3	3. Sikloserin	18
	4. Ofłaksasin	3	4. PAS	18
	5. Sikloserin	3		

Tablo-6: ÇİDT'da tedavi rejimleri.

Tüm bu agresif tedavilere rağmen bile bu hastalarda tatmin edici bakterisidal etki elde etmek zordur.Çoğu zaman tatmin edici bakterisidal etki için rezeksiyon cerrahileri gerekebilmektedir. Ancak bu durumdaki birçok hastanın hastalığı çok yaygın ve solunum fonksiyonları çok bozuktur. Hastanın minimal başka lezyonlarla birlikte bir kavitesi varsa akciğer fonksiyonları uygunsa cerrahi düşünülebilir. Genellikle en uygun zaman 2 aylık antitüberküloz tedaviden sonradır. Ameliyattan sonra tedavi rejimi 18 aya

tamamlanmalıdır. Cerrahi ile oldukça başarılı sonuçlar bildirilmektedir (43,56,62). Kısacası cerrahi ÇİDT hastalarının tedavilerinde ayrılmaz bir parçadır.

ÇİDT hastalarının temaslılarında kemoprofilaksi uygulama konusunda da tam bir görüş birliği yoktur.Çünkü INH ve RİF dışında kemoprofilaksi özelliği kanıtlanmış bir ilaç yoktur. Ancak son yıllarda çok ilaca dirençli bir basille yakın bir geçmişte enfekte olduğu bilinen ve aktif hastalık gelişimi için yüksek risk taşıyan kişilerin 6-12 ay süre ile normal klinik dozlarda EMB+PZA veya buna alternatif olarak Ofloksasin + PZA ile kemoproflaksi önerilmektedir (43,56,63-65).

FUSİDİK ASİT

Fusidik asit, Fusidium coccineum mantarından elde edilen fusidan sınıfının bir üyesidir.Steroide benzer bir yapıya sahip olmasına karşın steroid aktivitesine sahip değildir.Sefalosporin P'ye benzeyen bir yapısı vardır.Fusidik asitin sodyum tuzu, Danimarka'nın Leo labratuarlarında geliştirildiği 1962 yılından beri klinik kullanımdadır.(66,69)

Fusidik asit ve tuzları dar spektrumlu antibiyotiklerdir.Fusidik asitin 480mg'ı, Na-fusidat'ın 500mg'ına eşdeğerdir.Ülkemizde kullanıma sunulan şekli Na-fusidat'tır(Stafin adıyla).Kullanım alanı penisilin ve metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarıdır.Oral, parenteral ve topikal formları vardır.(66)

Etkisini: bakterinin protein sentezini inhibe ederek gösterir. Ribozomlar üzerinde gerçekleşen aminoasil-sRNA'dan proteine aminoasit transferini bozar.Düşük dozlarada bakteriostatik etki gösterirken, yüksk dozlarda bakterisid etki gösterir.(66-69)

Farmakokinetiği: Lokal doku yaralanmasına neden olduğundan İM. uygulanmaz, paranteral formu yalnız İV dir.Oral verildikten sonra emilimi tama yakındır ve yaklaşık 4 saat sonra kan pik konsantrasyonuna ulaşır.Plazma yarı ömrü 5-6 saattir.Oral yoldan verildiğinde bioyararlanımının %91 olduğu bildirilmiştir.Gıdalarla birlikte alınması emilimini geciktirebilir, ancak bioyararlanımını etkilemez.Proteine bağlanma oranı oldukça yüksek olup %95-97 dir.Tekrarlayan dozlar birikime yolaçabilir.500mg oral dozdan sonra 2-3 saat içindeki tepe plazma düzeyi çeşitli kaynaklarda farklı farklı verilmiştir; 30.6mg/lt-71mg/lt Tekrarlayan IV dozlardan (500mg) sonra plazma tepe konsantrasyonunu 123mg/lt bildiren kaynaklar mevcuttur (67,70). Serumda kararlı seviyesine yaklaşık 3-4 günde ulaşır.IV formları günde üç kez, 50 kg'ın altındakilere 7mg/kg, 50kg'ın üstündekilere de 500mg verilir.Oral formları ise günde üç kez 500 mg uygulanır.Şiddetli enfeksiyonlarda bu doz iki katına çıkılabilir.(66)

Değişik vücut sıvıları ve dokularına tedavi edici seviyelerde dağılım gösterir.Önemli bir özelliği osteomyelitli hastalarda avasküler odaklara, synovial sıvı, deri altı yağlı doku, böbrek, bronşial sekresyonlar, göz içi, kalp dokusu, beyin dokusu ve serebrospinal sıvıya iyi penetre olabilmesidir.Özellikle başlıca kullanım alanı olabilecek ilgili alanlardaki, stafilokok enfeksiyonlarında bu özelliği oldukça önemlidir.

Metabolizması karaciğerde olup, başlıca atılımı yolu safra yoluyladır.Oluşan metabolitlerinin önemli antibakteriyel etkileri

bulunmamaktadır.İdrara, çok az bir bölümü geçtiğinden böbrek yetersizliği olanlarda doz ayarlanmasına gerek yoktur.Karaciğer yetersizliğinde kullanımdan kaçınılması, alternatif ilaçların tercih edilmesi, eğer şartsa çok dikkatli olarak kullanılması gerekir.(66-70)

Yan etkileri: Uzun süreli tedavi gerektiren enfeksiyonlarda oral kullanım avantajı olan fusidik asidin kullanımını sınırlayıcı yan etkilerinden biri geriye dönüşümlü ikterdir.Bu yan etki IV kullanımla %17, oral kullanım ile %6 sıklığında görülmektedir.İkter tedavinin herhangi bir evresinde meydana gelebilir ve mekanizması henüz bilinmemektedir.Fusidik asit proteine bağlanmak için bilirübinle yarışır.Bu yüzden ikterik, asidotik ve prematür yenidoğanlarda çok dikkatli kullanılmalıdır.Hızlı infüzyon ve yüksek doz kullanımı ile ikter gelişme riski artmaktadır.Tedavi sırasında bilirübin seviyeleri ve diğer karaciğer fonksiyon testleri yakından izlenmelidir.Diğer yan etkileri; trombofilebit, bulantı, kusma epigastrik ağrı, iştahsızlık, ishal ve dispeptik şikayetlerdir.Mide yakınmaları hafif olup buna bağlı tedavi kesilmesi %1.7 sıklıkta rastlanmaktadır.Çok daha nadir görülen yan etkiler; döküntü, kaşıntı, baş dönmesi, bulanık görme, lökopeni, psikişik bozukluklar ve baş ağrısıdır.(66-70)

Dar spektrumludur.En etkili olduğu bakteriler; stafilokokus aureus ve S.epidermidis'dir.Çok önemli özelliklerinden biri beta-laktamlarla çapraz direnç göstermediğinden, bu bakterilerin metisilin dirençli suşlarına karşı da etkinlik göstermesidir.Uzun süreli tedavi gerektiren bu bakterilere bağlı enfeksiyonların tedavisinde oral kullanım kolaylığı getirmesi önemli avantajlarından biridir.Corynebacteria cinsi bakteriler, gonokoklar ve meningokoklar duyarlıdır. Aerobik gram negatif basiller dirençlidir. Fusobacterium necrophorum dışındaki Clostridium ve Bacterioides cinsi bakteriler başta olmak üzere diğer anaerobik bakteriler fusidik aside

duyarlıdır.Mycobacteria ve nokardiyalar ise orta derecede duyarlıdırlar.Ayrıca Legionella pneumophila'nın etken olduğu bir akciğer apsesinde de in-vitro ve klinik etkinliği gösterilmiştir.Metisiline rezistan S.aureus ve S.epidermidis enfeksiyonlarında vankomisin ve rifampin ile birlikte kullanımının antagonistik etkisi olmadığı gibi hafifçe sinerjistik olduğu bildirilmektedir.(66)

Klinikte başlıca kullanım alanları: stafilokok enfeksiyonlarıdır.

- *akut ve kronik osteomyelitler
- *septik artrit
- *yumuşak doku enfeksiyonları
- *kistik fibrozisli hastalarda alt solunum yolu enfeksiyonları
- *beyin abseleri

Direnç gelişimi: Tedavi sırasında gelişen direnç bir diğer istenmeyen özelliğidir. Kronik ve uzun süreli tedavi gerektiren enfeksiyonlarda görülebilmektedir. Bu oran, enfeksiyon etkenine göre değişmekle beraber genellikle % 0-2 arasındadır(66). İlacın tek başına kullanılmasının da bunda payı yüksektir. Başka bir ilaçla combine kullanıldığında direnç gelişme olasılığı %1'in altına inmektedir. Staphylococcus aureus enfeksiyonlarında milyonda bir bakteri single-step mutasyonla fusidik aside rezistan hale gelir.Buna benzer fakat daha yavaş ve düşük olasılıklı bir rezistan gelişme olasılığı mycobakteriler için de gösterilmiştir. Bu olasılığı; yüz milyonda 1,7 olarak bildiren kaynaklar vardır(71,72).Ve kombine ilaç kullanımlarında bu oran çok daha aşağılara çekilebilir

MATERYAL ve METOD

Mayıs 2000 ile Eylül 2000 tarihleri arasında Heybeliada Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'ne tüberküloz ön tanısıyla yatırılıp, tedavi edilen hastastalardan bakteriolojik inceleme için balgam alınabilen 633 teksif pozitif hasta çalışmamıza dahil edildi.

Daha sonra bu teksif pozitif balgamlar homojenize edildi. Tüpün dibinde 1 ml balgam kalacak şekilde üst kısmı döküldü. Kalan çökeltiden ilaçlı ve ilaçsız (kontrol) Löwenstein-Jensen besiyerine 0,1 ml olacak şekilde ekim yapıldı. (Absolü konsantrasyon yöntemi)

İlaçlı besiyerlerinde kullanılan konsantrasyonlar:

INH (1mcg/ml), SM (10 mcg/ml), RİF (40mcg/ml), EMB (2 mcg/ml), Sodyum fusidat (32-64-128 mcg/ml) idi.

Değerlendirme 37 derecede yaklaşık beş hafta süre ile etüvde kaldıktan sonra yapıldı. Üremenin değerlendirilme skalası aşağıdaki tabloda verilmiştir.

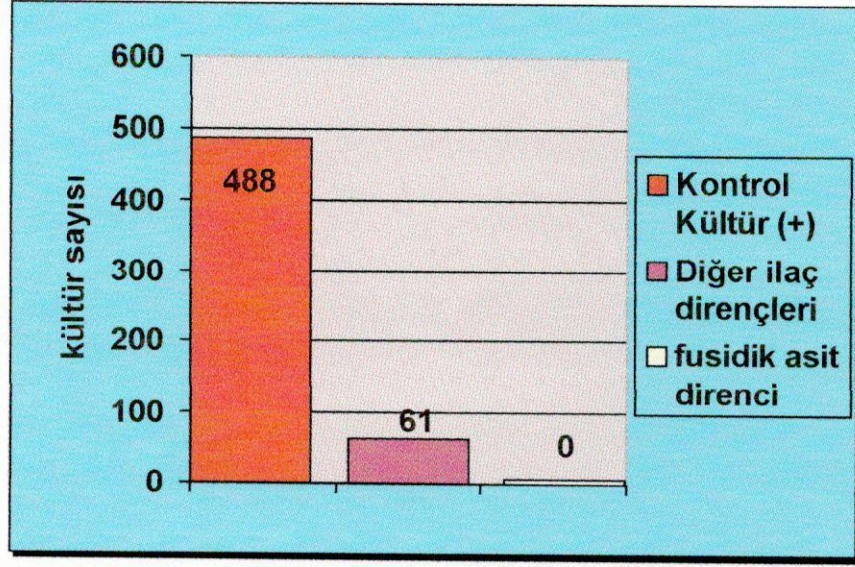
10 koloniye kadar	Koloni sayısı yazılır
10-100 koloni arası	(+)
100 koloni üstünde ama sayılabilecek kadar	(++)
100 koloninin üstü, sayılamayacak kadar	(+++)

Üreme saptanan tüpteki koloni sayısı 10'un üstünde ise dirençli kabul edildi.

Kontrol tüpündeki üreme olan 488 vaka çalışmamızda dikkate alındı.

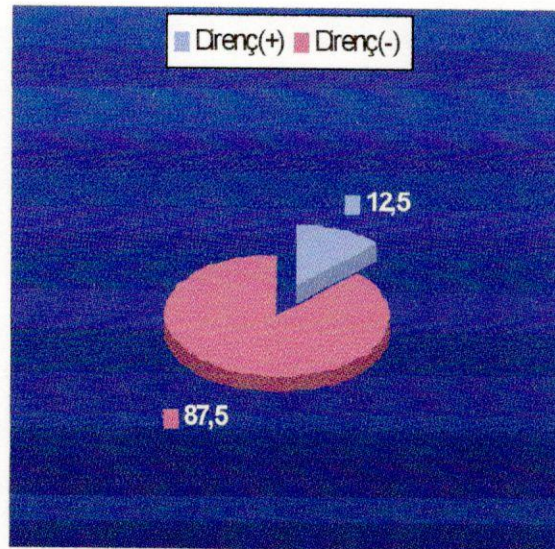
BULGULAR

Çalışmaya alınan 633 teksif pozitif hastanın kontrol kültürlerinin 488'inde üreme oldu. Üreme saptanan bu 488 kültürün 61'inde (%12.5) bir ve ya birden çok ilaca karşı direnç olduğu saptandı.



Bu 488 kültürün hiç birinde Sodyum fusidata karşı direnç saptanmadı.

Saptanan ilaç direnci (Bir ve ya birden çok)



Diğer ilaçlara karşı saptanan direnç ve MDR sayılan direnç oranları:

RMP'ye 51 kültürde direnç saptandı. Genele oranı %10,45 idi. İlaça dirençli kültürlerin içinde %83,60'ında RMP direnci vardı.

İNH'a 40 kültürde direnç saptandı. Genele oranı %8,19 idi. İlaça dirençli kültürlerin içinde % 65,57'sinde İNH direnci vardı.

Streptomisine 26 kültürde direnç saptandı. Genele oranı % 5,32. İlaça dirençli kültürler içinde % 42,62'sinde SM direnci vardı.

EMB'ye 3 kültürde direnç saptandı. Genele oranı % 0,6 olarak saptandı. İlaça dirençli kültürler arasında % 4,9'unda EMB direnci vardı.

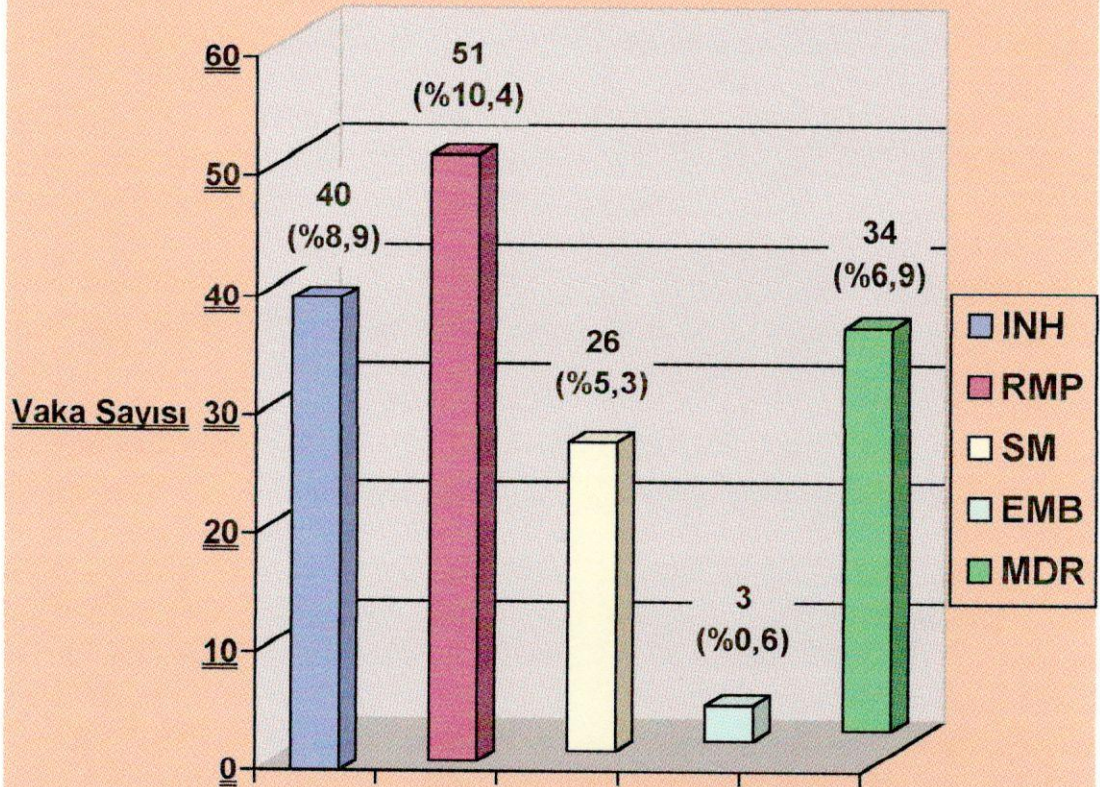
En az İNH ve RMP'ye karşı veya ikiden çok ilaca karşı direnç olarak tanımlanan MDR kültür sayısı ise 34 olarak saptandı ki bunun genel kültür pozitifliğine oranı % 6,96 idi. İlaç rezistansı saptanan olgular içindeki yeri ise % 55,73 olarak saptandı.

Sodyum fusidatlı hiç bir kültür yerinde üreme olmadı. Diğer tüm ilaçlarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede fark saptandı. Ancak hiç üreme olmadığı için sodyum fusidatın farklı dozları (128-64-32 mg/ml) arasında fark saptanamadı.

Pozitif 488 Kontrol Kültürde Saptanan İlaça dirençli Kültür sayı ve yüzdeleri

RMP	51	%10.45
İNH	40	%8.19
SM	26	%5.32
EMB	3	%0.6
MDR	34	%6,96
Na Fusidat	0	%0

Direnç Saptanan 61 Kültürün İlaçlara Göre Dağılımı



İsim	Kontrol	INH	SM	RİF	EMB	128	64	32
1. MK	+++	-	-	+++	-	-	-	-
2. RT	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
3. MÖ	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
4. DO	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
5. AE	+	+	-	+	-	-	-	-
6. CB	+	+	+	+	-	-	-	-
7. HY	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
8. HÇ	+++	++	-	-	-	-	-	-
9. AG	+++	++	-	++	-	-	-	-
10. KM	+++	-	-	+++	-	-	-	-
11. GK	+++	-	-	-	+++	-	-	-
12. ÇT	+++	+	-	+	-	-	-	-
13. NG	++	++	++	++	-	-	-	-
14. AD	+++	++	-	++	-	-	-	-
15. GU	++	-	-	++	-	-	-	-
16. BA	++	+	-	++	-	-	-	-
17. ZÖ	++	-	++	++	-	-	-	-
18. EG	+++	-	+++	+++	-	-	-	-
19. ES	+	+	+	+	-	-	-	-
20. TO	++	++	-	++	-	-	-	-
21. Bİ	++	++	++	++	++	-	-	-
22. UY	+++	++	+++	+++	-	-	-	-
23. KM	+	+	-	+	-	-	-	-
24. MEA	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
25. MYA	+	-	-	+	-	-	-	-
26. CK	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
27. FÇ	+++	-	-	+++	-	-	-	-
28. AÖ	+++	+++	-	-	-	-	-	-
29. HY	+++	-	-	++	-	-	-	-
30. AA	+++	-	-	+++	-	-	-	-
31. KM	++	++	-	++	-	-	-	-
32. MD	+++	+++	-	+++	-	-	-	-
33. RD	+++	+++	-	-	-	-	-	-
34. MS	++	+	-	+	-	-	-	-
35. ŞÇ	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
36. SY	++	-	++	+	-	-	-	-
37. BP	++	-	-	+	-	-	-	-
38. YF	+	+	+	+	-	-	-	-
39. ZA	++	-	++	++	-	-	-	-
40. LÇ	+++	-	+++	-	-	-	-	-
41. FA	+++	+++	-	+++	-	-	-	-
42. FS	+++	++	-	-	-	-	-	-
43. NY	++	-	-	++	-	-	-	-
44. NG	++	++	++	++	-	-	-	-
45. YŞ	+++	+++	-	+++	-	-	-	-
46. HD	+++	++	-	+++	-	-	-	-

İsim	Kontrol	İNH	SM	RMP	EMB	128	64	32
47. NS	+	+	-	+	-	-	-	-
48. ZÖ	+++	-	-	+++	-	-	-	-
49. İC	+++	-	-	+	-	-	-	-
50. AG	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
51. MÜ	+++	-	+++	-	-	-	-	-
52. NK	+++	+++	-	-	-	-	-	-
53. MA	+++	-	-	+++	-	-	-	-
54. ZY	++	-	-	++	-	-	-	-
55. AK	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
56. EM	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
57. AD	+++	+++	-	-	-	-	-	-
58. SO	+	+	-	+	-	-	-	-
59. DY	+++	++	+++	+++	-	-	-	-
60. AM	++	-	++	-	-	-	-	-
61. GS	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-
62 - 488	<i>Pozitif</i>	-	-	-	-	-	-	-

TARTIŞMA

Günümüzde giderek daha sık rastlanan MDR tüberküloz olguları, klinisyenlerin elini kolunu bağlamakta, tedavi verip vermemek veya hangi ilaçlarla bunu yapmak gibi çıkmazlara sokmaktadır.Çünkü bu tür hastaların büyük çoğunluğu; primer anti tüberküloz ilaçları düzensiz kullanmış, ara vermiş veya hastaneden çıkınca çeşitli nedenlerle bırakmış kişilerdir.Hatta aralarında, defalarca hastaneye yatıp çıkan ve her seferinde aldığı eğitim ve nasihatlere rağmen aynı hatayı yineleyen bir çok hasta vardır.Direk gözetim altında tedavinin uygulanmadığı ülkemizde bu tür vakaların önüne geçilebilmesi çok güçtür.Zira bunun hasta eğitimi ile de tamamen çözülmesi zordur.

Alınabilecek önlemlerden ve tedavi prensiplerinden genel bilgiler kısmında ayrıntılı olarak bahsedildiğinden direk çalışmamızın konusu olan sodyum fusidata geçmek istiyorum.

Fusidik asitin sodyum tuzu olan, Na-fusidat 1962 yılında klinik kullanıma girdiğinden beri stafilokoklara ve diğer Gr(+) bakterilere karşı başarıyla kullanılmıştır.Dar spektrumlu olarak kabul edilir.Son yıllara kadar primer tüberküloz ilaçları ile tüberküloz yenilebildiği için bu ilacın antitüberküloz aktivitesinden çok, anti stafilokokal etkinliği üzerinde durulmuştur.(73)

Emil Toma ve Dianne Barriault yaptıkları çalışmada fusidik asitin Gr(+) koklara bizim çalışmamızda kullandığımız dozlardan çok daha düşük dozlarda in vitro olarak etkili olduğunu saptamışlardır.(74)

	Test edilen org. sayısı	MIC(μ g/ml)		Range
		%50	%90	
S.Aureus	151	0,25	0,5	0,12- 32
E.Faecalis	152	4	8	1- 32
S.Epidermidis	146	0,25	0,5	0,12- 4
S.Hominis	16	0,25	0,25	0,12- 4
S.Hamoliticus	16	0,25	0,25	0,12- 2

Tablo;Fusidik asitin Gr(+) koklar üzerine in vitro aktivitesi

L.Verbisr'de yaptığı çalışmada benzer konsantrasyonlarda aynı etkiyi saptamış ve oral kullanım avantajı, ucuz oluşu gibi nedenlerle stafilokokal ve Gr(+) enfeksiyonların tedavisinde kullanılabileceğini belirtmiştir.(75)

Mikobakteriler üzerine yapılan çalışmalarda ise ilk dikkati çeken seçilen farklı fusidik asit konsantrasyonları ve açıklanan farklı MIC değerleri ve etkinlikleridir.Ancak ortak olan fusidik asitin mikobakteriler üzerine (atipikler dahil) etkili olduğudur.

Kurt Fursted ve arkadaşları, fusidik asitin aktivitesini; 40 M.tuberkülozis'li (ki bunların 20 tanesi bir veya birden çok ilaca rezistanslı) ve 10 M.bovis'li materyelle BACTEC'le araştırmışlardır: hem minimal inhibitör hemde minimal bakterisidal konsantrasyonları aşağıdaki gibi saptamışlardır.Minimal bakterisidal konsantrasyon popülasyondaki

bakterilerin % 99' undan fazlasının öldürüldüğü konsantrasyon olarak tanımlanmıştır(76).

	no	MIC ₉₀ (mg/l)	Range	MBC ₉₀ (mg/l)	Range
M.tüberkülozis Rezistans(-)	20	16	8-32	250	32-500
M.tüberkülozis Rezistans (+)	20	16	16-32	250	64-500
M.bovis	10	32	16-32	500	125-500

Tablo: fusidik asitin 50 mikobakteri üzerindeki invitro aktivitesi

Kurt Fursted ve arkadaşları aynı çalışmada; 32mg/l Fusidik asit ile; (7,5mg/l) EMB'yi, (1 mg/l) İNH'ı, (2 mg/l) RMP'yi, (6 mg/l) SM'i combine kullanmış ve sonuçta: fusidik asit ile antitüberküloz ilaçlar arasında herhangi bir sinerjizma veya antagonizma olmadığını bildirmiştir. Hoffner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fusidik asit ile etambutol kombinasyonunda aralarında bir sinerjizma olduğu sonucunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada 125 mg/l ve 500 mg/l fusidik asit dozları arasında büyük bir antimikrobik etkinin olmadığı kanaatine varılmıştır. Bizde çalışmamızda buyüzden 128 mg/l üzerinde her hangi bir doz kullanmadık.

Hoffner ve arkadaşları 30 M.Tüberkülozis olgusu üzerinde 32-64mg/l dozlarda fusidik asitin invitro etkinliğini test etmişlerdir(76). Bu 30 vakanın 11'inin ilaca rezistan ve 6'sının da HIV ile enfekte oluşu çalışmayı bu yönlerde de önemli kılmıştır. Bu 30 vakada inhibisyon elde ettiği konsantrasyonlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

	Hasta sayısı	Fusidik asit dozları (mg/l)		
		16 mg/l	32 mg/l	64 mg/l
İlaçlara duyarlı M.tüberkülozis	19	-	17	2
İlaç direnci olan M.tüberkülozis	11	1	9	1

Bizim çalışmamızda kullandığımız 32-64 mg/l konsantrasyonlar bu çalışmayla uyusmaktadır. Bu çalışmanın da Löwenstein Jensen besiyerinde yapılmış olması ve sonuçta fusidik asitin 32-64mg/l konsantrasyonlarda hem ilaç rezistansı olmayan hemde ilaç rezistansı olan mikobakterilere aynı derecede etkili bulunması da bizim çalışmamızın sonucunu destekler görünümündedir.

Çalışmamızdaki hiç bir vakada bulunmayan HIV enfeksiyonu ile birlikte olan mikobakteriel enfeksiyonlarda fusidik asitin in vitro aktivitesini, Hoffner ve arkadaşları araştırmıştır. HIV ile birlikte olan ve HIV bulunmayan iki grup mikobakteri arasında fusidik asitin etkinliği ve gerekli MIC konsantrasyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Yukarda bahsettiğimiz çalışmalar da göz önüne alınırsa ; çalışmamızda seçmiş olduğumuz 32-64-128 mg/l dozların çok yüksek olmadığı sonucuna varıyoruz. Zaten fusidik asitin normal dozu olan 3 X 500 mg oral alımıyla serum konsantrasyonunun 80-100mg/l doza ulaşacağını bildiren kaynaklar vardır. Gerçi tedavi sırasında serumda elde edilen serum konsantrasyonları farklı yayın ve çalışmalarda farklı belirtilmekte ve bu ilacın vücutta tedavinin müteakip günlerinde birikici konsantrasyonuna da bağlanmaktadır.

D.Van Caekenberghe'nin yayınında M.tüberkülozis için Fusidik asit MIC%50 değeri; 8mg/l, MIC%90 değeri; 16mg/l olarak saptanmıştır. Ancak

atipik mikobakteri suşlarında fusidik asitin MIC değeri 32-128mg/l dozları arasında değişmektedir(78).

Çalışmamızda kullandığımız fusidik asit dozlarıyla hiç bir kültürde direnç saptayamayışımızı sebebi seçilen dozları yüksekliğine bağlanmıştır.Zira Kurt Fursted ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MBC yani minimal bakterisidal konsantrasyonu 32mg/l'den başlayan değerlerde saptayabilmeleri bu dozun M.tüberkülozide etkin bir doz olduğunun göstergesidir.D.Van Caekenberghe' nin yayınında da 8-16mg/l dozlar yeterli görülmüştür.Diğer çalışmalarda da seçilen 8mg/l- 16mg/l dozlarda da çok iyi sonuçlar elde edilmesi seçmiş olduğumuz dozlarda ürememenin açıklaması olabilir(79).Bizi böyle yüksek dozlarda çalışmaya iten neden; Fary ve arkadaşlarının çalışması gibi bazı yayınlarda 64mg/l seviyesi üzerinde üreme bildirilmesi oldu.

Fabry W. ve arkadaşlarının çalışması bizim çalışmamızdaki doz seçimine çok uymaktadır.Fabry proporsyon dilüsyon yöntemiyle yaptığı çalışmasında Löwenstein Jensen besiyerinde 8-32-64-128 mg/l dozlarda fusidik asiti kullanmıştır.Aynı dozlarla E-test metoduyla da çalışmış ve iki yöntemin karşılaştırmasını yapmıştır.Sonuçta hem dilüsyon testinde hemde E-testde kullandığı 64mg/l nin; çalışmaya alınan 20 kültürden 16 sında inhibisyona neden olduğunu diğer 4 vakanınsa 64mg/l 'den çok,128mg/l den az dozlarda inhibe olduğunu saptamıştır.Kültürlerin 10 tanesinde 32 mg/l altında inhibisyon saptanmıştır(80).

Doz seçimindeki asıl rahatlık fusidik asitin normal oral dozlarında (3x500mg) verildiğinde serum konsantrasyonunun 100mg/l 'ye ulaşabilmesi ve istediğimiz konsantrasyonun çok daha üstünde bir seviye yakalayabilmesidir.

Diğer bir konuya fusidik asite karşı gelişebilecek ilaç direncidir. Özellikle stafilokoklar için tek başına kullanıldığında ve uzun süren tedavilerde %0-2 arasında direnç gelişimleri bildirilmiştir(10). Bu single-step mutasyon sonucunda gelişen bir olaydır ve sıklığı yüzde bir civarındadır. M.tüberkülozde ise daha yavaş gelişen bir direnç söz konusudur. Kurt fuursted Çalışmasında bu direnci $1,7 \times 10^{-8}$ olarak saptamıştır. Zaten tüberkülozda fusidik asit kombine olarak en az dört ilaçla beraber kullanılacağından direnç gelişme riski düşüktür(71,72,76).

Saptadığımız diğer ilaç direnç sonuçları: INH için % 8,9 , RMP için %10,45 , SM için % 5,32 ,EMB için % 0,6 genel popülasyondaki ilaç dirençleriyle tam bir uyum göstermemektedir. Labratuarımızda EMB direnci beklenenin altında saptanmıştır. Ayrıca ender rastlanan yalnız RMP direnci de çalışmamızda oldukça sık gördüğümüz bir tablodur. Aslında SM ve EMB dirençlerini daha fazla saptamamız gerekirdi.

Tahaoğlu ve arkadaşları 1992 yılında primer ve sekonder ilaç dirençlerini sırasıyla INH için % 5.1 ve % 30, RMP için % 10.8 ve % 36.2, SM için % 20.6 ve % 31.9, EMB için % 4.2 ve % 11.2 olarak bildirmiştir. Direnç saptanma sıklığı bizim çalışmamızdakine uymaktadır (49,81).

Hastanemizin bir üst merkez gibi işlemesi ve tam tedavi edilemeyen hastaların bize gönderilmesi ve bu nedenle hasta popülasyonumuzun toplumdaki hasta popülasyonunun daha çok başarısız tedavi alanlar ve MDR tüberkülozlular kısmını oluşturmasından dolayı, saptadığımız % 6,96 MDR oranının tüm toplumdaki oranı yansıtmadığı kanısındayım.

SONUÇ

Mayıs 2000-Kasım 2000 tarihleri arasında hastanemize tüberküloz ön tanısı ile yatırılarak, teksif pozitif balgam alabildiğimiz 633 hastanın balgam kültürlerinden 488'inde üreme saptanmış ve bu pozitif kültürler çalışmamıza alınmıştır. Absolü konsantrasyon yöntemi kullanılarak Löwenstein Jensen besi yerinde yapılan ilaç direnç çalışmasında:

- Sodyum fusidat'ın 32-64-128 mg/l dozlarında hiçbir kültürde üreme saptanmamıştır (% 0)
- 51 kültürde RMP direnci saptanmıştır (% 10,45)
- 40 kültürde İNH direnci saptanmıştır (% 8,9)
- 26 kültürde SM direnci saptanmıştır (% 5,32)
- 3 kültürde EMB direnci saptanmıştır (% 0,6)
- 34 kültürde MDR tüberküloz saptanmıştır (% 6,96)
- Bir veya birden çok ilaca karşı direnç saptanan 61 kültürün, fusidik asite karşı duyarlı olduğu saptanmıştır.

Yukarıdaki sonuçların ışığında; fusidik asitin 32-64-128mg/l dozlarda M.tüberkülozisin, ilaç direnci olmayan ve bir veya birden çok ilaca karşı direnci bulunan formlarına in vitro olarak etkili bir ilaç olduğu sonucuna vardık. Daha düşük fusidik asit dozlarıyla çalışmaya devam edilmesi kararını aldık.

KAYNAKLAR

1. CDC.:multidrug-resistan TB treatening HIV infected patients.AIDS Alert.6: 205-211,1991
2. Aşçıoğlu Akhan S, Hayran M. Tüberküloz İnfeksiyon Bülteni.1996; 1:5-8
3. Verem savaş daire başkanlığı:tüberküloz hastalarının tanı, tedavi ve izlenmesi 1.Baskı 1998
4. Stead WW, Dutt AK.Epidemiyoloji ve konak faktörleri.Tüberküloz (Schlossberg D).3.Baskı:s1-10
5. Saygun N.:Mikobakteriler. Ed: Kocabaş A.: Tüberküloz kliniği ve kontrolü, 1. Basım. Sayfa:41-45, 1991.
6. Türkiye’de Verem hastalığının seyri üzerine bir araştırma , Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı Yayını, Ankara, 1984.
7. La Scolea, L.J.Jr., Rangoonwala R.: History of tuberculosis and The current Global epidemiology of tuberculosis. Marcel Dekker,Inc. pp:1-7 1996.
8. Anđ Ö.,Erturan Z.:Tüberkülozun Dönüşü ve Direnç Sorunu. Anđ Ö., Uzun M.(ed.):Tüberküloz: Tanı, direnç, tedavi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No:26, sayfa 17-25, İstanbul,1996.
9. Gürses H.Ulusal tüberküloz kontrol programı değerlendirme komisyon raporu.Tem.1996
- 10.Fraser R.,Pare P. Et all: Mycobacterial infections of the lung .In: Diagnosis of Diseas of the Chest. Vol:2 pp: 882-883. 3. Edition. 1989.
- 11.Bariş İ. Son bilgiler ışığında tüberküloz . İnfeksiyon Bülteni .1996; 1: 23-29.
- 12.Sağlık Bakanlığı VSD Başkanlığı:Tüberküloz hastalarının tanı-tedavi ve izlenmesi.1998

13. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 3. Baskı. 1983; 338-345.
14. La Scolea , L.J.Jr., Rangoonwala R.: Microbiology and laboratory diagnosis. Marcel Dekker, Inc. pp: 23-28, 1996.
15. Kocabaş A. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. 1. Baskı. 1991; 47-293.
16. Siddiqui SH, Libonati JP, Middlebrook G. Evaluation of a rapid radiometric method for drug susceptibility testing of *M. tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1981; 13:908
17. Hanna BA, Steinberg Stitt DT et al. Rapid drug susceptibility test of *M. tuberculosis* by a fluorescence quenching method. (abstract) in ASM Conference on molecular diagnosis and therapeutics. 1993 sept.
18. Jacobs WR, Barletta RG, Udani R, et al. Rapid assesment of drug susceptibilities of *M. tuberculosis* by means of luciferase reporter phages. *Science* 1993; 260:819
19. Dannenberg AM Jr: Delayed type hypersensitivity and cell mediated immunity in the pathogenesis of Tuberculosis. *Immunol Today* 1991; 12:228-233
20. Dannenberg AM Jr: Immune mechanism in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev infect Dis (supp 2)* 1989; 11:s369-378
21. Nathan C, Sporn M: Cytokines in context. *J Cell Biol* 1991; 113:981-986
22. Green SJ, Nacy CA, Meltzer MS: Cytokine induced synthesis of nitrogen oxides in makrophages: A protective host reponse to leishmania and other intracellular pathogens. *J Leukocyte Biol* 1991; 50:93-103
23. Lurie MB: Resistance of tuberculosis: Experimental studies in native and aquired defensive mechanism. Cambridge, Mass, Harvard Universty Press, 1964
24. Dannenberg AM Jr, Tomashefski JF Jr: Pathogenesis of pulmonary tuberculosis in Fishman AP (ed): *Pulmonary diseases and disorders*, 2nd edition Vol. 3 New York, McGraw-Hill, 1988, pp 1821-1842
25. Mitchison DA: The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985(66) 219-225.

26. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149. 1359-1374.
27. Dutt AK, Stead W.: The treatment of tuberculosis. DM, Tuberculosis. Part 2. April 1997 43(3) 247-274.
28. Davidson PT, Le HQ: Drug treatment of tuberculosis. 1992. Drugs, 1992, 43(5) :651-673.
29. Dökmeci İ.: Antitüberküloz ilaçlar. Farmakoloji 2. basım .sayfa 821-834. 1985.
30. Artvinli M.: Tüberküloz ilaçları ve yan etkileri . Ed: Kocabaş A.: Tüberküloz kliniği ve kontrolü . I. Basım .sayfa: 265-271. 1991.
31. Pelaquin C.A.: Pharmacology of the antimycobacterial drugs . In: Tuberculosis . Med. Clin. Nort Am. Vol:77(6)pp:1253-1262. Nov. 1993.
32. La Scolea , L.Jr., Rangoonwala R.: Treatment of tuberculosis . Marcel Dekker, Inc. pp: 47-67, 1996.
33. Kocabaş A.: Tüberküloz Tedavisinin Temelleri. Ed: Kocabaş A. : Tüberküloz kliniği ve kontrolü. I. basım. sayfa: 273-292. 1991.
34. American Thoracic Society . Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adult and children. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1994, 149. 1359-1379.
35. Houston S., Fanning A. Current and potential treatment of tuberculosis. Drugs 1994; 48: 689-708.
36. Gangadharam PRJ. (1993). Drug Resistance in Tuberculosis. In: Tuberculosis A Comprehensive International Approach. (Reichman LB. & Hershfield ES. Ed's) Marcel Dekker, Inc. New York. P. 293-327.
37. Bates JH. Tuberculosis chemotherapy. The need for new antituberculosis drugs is urgent. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1995; 151. 942-943.
38. Vareldzis BP., Grosset J., Kantor I., et al. Drug resistant tuberculosis laboratory issues. WHO Recommendations. Tubercle Lung Dis. 1994; 75: 1-7.

39. Lambregts Van Weezenbeek CSB. Drug resistant tuberculosis. *Eur Respir Mon* 1997;4:298-326
40. *MMWR* 1993,42,1-8.
41. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. WHO 1993. (Updated and reprinted 1995).
42. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes WHO 1997.
43. Iseman MD: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 1993;329:784-791.
44. WHO/TB/996210(Rev.1) Guidelines for the management of DRT 1997.
45. Jacobs RF. Multiple-drug resistant tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 1994;19:1-10.
46. Center for Disease Control : Initial therapy for tuberculosis in the area of multi drug resistance: Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of tuberculosis. *MMWR* 1993 ; 42(RR-7):1-8.
47. Ellner JJ. Drug-resistant tuberculosis. *Advances Int. Med.* 1995;40:155-196.
48. Yew WW., Chau CH. Drug resistant tuberculosis in the 1990's. *Eur. Respir. J.* 1993;8:1184-1191.
49. Tahaoğlu K., Kızkın Ö., Karagöz T., et al. High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. *Tubercle Lung Dis.* 1994;75:324-328.
50. Weis SE., Slocum PC., Balis FX., et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relaps in tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 1994;330:1179-84.
51. Iseman MD., Cohn DL., Sbarbo JA. Directly observed treatment of tuberculosis : we can't afford not to try it. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328:585-588.

52. Bayer R., Wilkinson D., Directly observed treatment for tuberculosis: history of an idea. *Lancet* 1995 ;345:1548.
53. Frieden TR., Sterling T., Pablos-Mendez A., et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:521-526.
54. Knet JH. The epidemiology of multipl drug resistant tuberculosis in the United States. *Med. Clin. Nort Am.* 1993;77:1391-1409.
55. Alland D., Kolkut GE., Moss AR., et al. Transmission of tuberculosis in New York City. *N. Engl. J. Med.* 1994;330:1710-1716.
56. Chapman SW., Henderson HM.: New and emerging pathogens multiply resistant mycobacterium tuberculosis. *Cur Opinion Infect Dis.* 1994;7:231-237.
57. Goble M., Iseman MD., Madsen MA., et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniasid and rifampin. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:527-537.
58. Hong YP. Retreatment. *WHO/JPN X TB* :1991.
59. Riley LW. Drug resistant tuberculosis. *Clin. Inf. Dis.* 1993;17(suppl.2):442-6.
60. Dooley SW. Simone PN. The extent and management of drug resistant tuberculosis. The American experience in: Davies PDO, ed. *Clin. Tuberculosis* . London: Chaoman and Hall. 1994:171-189.
61. Telzak EE., Sepkowitz K., Alpert P. ,et al. Multi drug resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:907-911.
62. Mahmoudi A., Iseman MD. Surgical intervention in the treatment of drug resistant tuberculosis :update and extended follow-up. *Am. Rew. Respir. Dis.* 1992;145 suppl. A816.
63. Ellner JJ. Drug resistant tuberculosis. *Advances Int .Med.* 1995;40:155-196.

64. Passannante MR., Gallegher CT., Reichman LD. Preventive therapy for contacts of multi drug resistant tuberculosis. A. Delphi Survey. Chest 1994;106:431-434.
65. Stevens JP., Daniel TM. Chemoprophylaxis of multi drug resistant tuberculosis infection in HIV-uninfected individuals using ciprofloxacin and pyrazinamide. Chest 1995;108:712-717.
66. Tabak F. Ülkemizde son yıllarda kullanıma giren antibiotikler. Günümüzde antibiotik tedavi 1998:12.89-91
67. Sherwood L.G., John G., Neil R. Miscellaneous drugs: Fusidic acid. Infection disease second edition p.313
68. Reeves D S. The pharmacokinetics of fusidic acid. Review
69. Godtfreksen W, Tybring L, Rohot K: Fucidin. A new orally active antibiotic. Lancet:928-931, 1962
70. Lionel A.M. Fusidic acid. P.P of Infectious Disease: Fourth edition, 278-279
71. Pathinson, J.R., Manbell, P.E.: Fucidin resistant staphylococcus in current hospital practice. J. Med. Microbiol. 6:235-244, 1973
72. Tsukamura, M. Noda, Y., Yumamoto, M. Studies on the kanamycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. J. Antibiotics, Ser. A. 12: 323-327, 1959.
73. Donald E Low, Allison Mc Geer, Poon R.: Activities of daptomycin and teicoplanin against S. haemolyticus and S. Epidermidis, including evaluation of susceptibility testing recommendation. Antimicrobial agents and chemotherapy. Apr. 1989. p.585-588
74. Toma E., Barriault D. Antimicrobial activity of fusidic acid and disk diffusion susceptibility Testing criteria for Gr(+) cocci. Journal of Clinical Microbiology. July 1995. p1712-15
75. Verbist L. The antimicrobial activity of fusidic acid. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1990) 25, Suppl. B. 1-5
76. Fuursted K., Askgaard D., Faber V. Susceptibility of strains of the M. tuberculosis complex to fusidic acid. APMIS 100:663-667, 1992

77. Hoffner S.E. Olsson B. et al. Susceptibility of mycobacteria to fusidic acid. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.* 9:294-297, 1990
78. Caekenberghe D.V. Comparative in vitro activities of ten fluoroquinolones and fusidic acid against *Mycobacterium* spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1990) 26:381-386
79. Reeves D S. The pharmacokinetics of fusidic acid. *J Antimicrob Chemoter.* 1987;20:467-76
80. Fabry W., Ernst N S., Ansorg R. Comparison of the E Test and a proportion dilution method for susceptibility testing of *M. tuberculosis*. *Zbl. Bakt.* 282, 394-401(1995)
81. Erturan S. Çok ilaca dirençli tüberküloz. Klinik gelişim. *The Journal of Istanbul Chamber of Medicine* Vol.11 Nb:9-10 sept.1998:636-638