

TC
Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı
Sosyal Sigortalar Kurumu Başkanlığı
Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü
Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar
Hastalıkları Eğitim Hastanesi
Şef Doç. Dr. Turan KARAGÖZ

**ÇOK İLACA DİRENÇLİ PULMONER
TÜBERKÜLOZLU OLGULARDA TEDAVİ
SONUÇLARINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER VE
NÜKS ORANLARI**

(Uzmanlık Tezi)

DR ÖZLEM YAZICIOĞLU

İstanbul – 2004

TC
Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı
Sosyal Sigortalar Kurumu Başkanlığı
Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü
Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar
Hastalıkları Eğitim Hastanesi
Şef Doç. Dr. Turan KARAGÖZ

**ÇOK İLACA DİRENÇLİ PULMONER
TÜBERKÜLOZLU OLGULARDA TEDAVİ
SONUÇLARINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER VE
NÜKS ORANLARI**

(Uzmanlık Tezi)

DR ÖZLEM YAZICIOĞLU

İstanbul - 2004

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyimlerini aktaran, hem insani yönü hem de hekimlik yönüyle yol gösteren, yanında çalışmaya başladığım ilk günden beri her zaman bir baba otoritesi ve şefkatine sahip olan, tezimin seçiminde önerdiği konuyla beni onurlandıran ve hazırlama aşamasında emeği geçen, değerli hocam, ustam, klinik şefim Doç. Dr. Turan Karagöz'e,

Sağladığı olanaklarla uzmanlık eğitimini başarıyla sürdürmemi sağlayan Hastane Başhekimimiz ve Cerrahi klinik şefimiz Doç. Dr. Semih Halezaroğlu'na,

Asistanlık eğitimimin son döneminde birlikte çalışma şansını yakaladığım, bilgi, deneyim, becerisine olduğu kadar enerjisine, hoşgörüsüne ve sabrına hayran olduğum ve en önemlisi tezimin yazılma ve düzeltilme aşamasında sağladığı lojistik ve düşünsel destekten ötürü Uz. Dr. Leyla Yağcı Tuncer'e, Asistanlık eğitimimin ilk aylarında birlikte çalışma fırsatını bulduğum Şef Doç. Dr. Kemal Tahaoğlu'na,

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Şef Dr. Ali Atasalihi, Şef Doç. Dr. Reha Baran, Şef Dr. Hatice Türker, Şef Dr. Esen Akkaya, Şef Doç. Dr. Haluk C. Çalışır, Şef Yard. Dr. Servet Bulum, Şef Yard. Doç. Dr. Adnan Yılmaz ve Doç. Dr. Altan Kır'a,

Klinikte çalıştığımız yıllarda olduğu kadar yoğun bakım eğitimim boyunca da bilgi ve deneyimlerini aktaran, bilimsel açıdan her zaman desteğini hissettiğim Şef Yard. Dr. Tülay Yarkın'a ve yoğun bakım ünitesinde birlikte çalışma fırsatını yakaladığım Uz. Dr. Zuhal Karakurt'a,

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi'ndeki eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım 3. Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr. Hilmi Çiftçi, Şef Yard. Dr. Nail Bambul'a, İntaniye Klinik Şefi Doç. Dr. Nail Özgüneş'e ve Radyodiagnostik Klinik Şefi Dr. İhsan Kuru'ya,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, 4. Göğüs Hastalıkları Kliniği'ndeki tüm uzmanlara, iş arkadaşlığının yanı sıra gönül dostluğunu da paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, servis hemşireleri ve çalışanlarına,

Eğitimim boyunca birlikte çalıştığım ve dostluklarını esirgemeyen tüm arkadaşlarıma,

Tezimin istatistiksel değerlendirmelerini yapan Dr. Günay Can'a,

Beni bugünlere getiren, maddi ve manevi desteklerini hep hissettiğim sevgili anneme, babama,

Tezimin hazırlanmasından başka, her zaman her konuda desteğini esirgemeyen, sevgisiyle güç veren müstakbel eşime,

Sonsuz teşekkürler....

Dr. Özlem Yazıcıoğlu

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	
Tanımlar.....	3
Tüberküloz Tedavisinin Prensipleri.....	5
Tüberkülozda İlaç Direnci İle İlgili Tanımlar.....	6
Tüberkülozda İlaç Direnci Gelişimi.....	8
Edinsel Direnç Gelişimi İle İlgili Faktörler.....	14
Dünyada İlaç Direnci Sorunu.....	17
İlaç Direnci İle İlgili Küresel Yaklaşımlar.....	18
Ülkemizde Tüberküloz İlaç Direncinin Durumu.....	21
ÇİDT Tedavisinde Temel Prensipler.....	21
ÇİDT Tedavisinde Uygun İlaç Rejiminin Belirlenmesi.....	24
ÇİDT Tedavisinde Kullanılan İkinci Sıra İlaçlar.....	25
Çeşitli İlaç Direnci Paternlerine Göre Tedavi Rejimlerinin Belirlenmesi.....	30
Tedaviye Yanıtın ve Yan Etkilerin İzlenmesi.....	32
ÇİDT Tedavisinde Rezeksiyonel Cerrahinin Yeri.....	33
ÇİDT’u Önlemek İçin Alınması Gereken Önlemler.....	34
GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA.....	50
SONUÇ.....	62
ÖZET.....	64
KAYNAKLAR.....	65

KISALTMALAR

Amk:	Amikasin
Amk/Klv:	Amoksisilin-Klavunat
BCG:	Bacille Calmetto Guerin
CDC:	Centre for Diseases Control (Hastalıklar Kontrol Merkez)i
ÇİD:	Çok İlaça Direnç
ÇİDT:	Çok İlaça Dirençli Tüberküloz
D.M:	Diabetes mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ETB:	Etambutol
GIS:	Gastrointestinal Sistem
HIV:	Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün yetmezlik Virüsü)
INH:	Isoniazid
IUATLD	International Union against Tuberculosis and Lung Diseases (Tüberküloz ve akciğer hastalıklarına karşı uluslar arası oluşum)
Kap:	Kapreomisin
Kla:	Klaritromisin
Klof:	Klofazamin
Kms:	Kanamisin
KOAH:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
M. tb:	Mikobakterium tuberkülozis
Ofl:	Ofloksasin
PAS:	Para-amino Salisilik Asit
Prom:	Protionamid
PZA:	Pirazinamid
RİF:	Rifampisin
Rfb:	Rifabutin
Skls:	Sikloserin
SM:	Streptomisin
SSS:	Santral Sinir Sistemi
Tias:	Tiasetazon
VKS:	Vestibulokohlear Sistem

GİRİŞ VE AMAC

Tüberküloz, tarih boyunca insanoğlunun savaş verdiği ancak eradike edemediği bir hastalık olmuştur. Bulaşıcı bir hastalık olması, daha çok genç yaş grubunu etkilemesi ve tedavi edilmediği takdirde kronikleşmesi onu önemli bir sağlık problemi, hatta çözülmesi zorunlu toplumsal bir sorun haline getirmiştir. İnsanlık tarihi kadar eski olan tüberküloz hastalığı ilk olarak milattan önce (M.Ö) 4. yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanmış ve ilk tedavi önerileri Galen tarafından M.Ö. 2. yüzyılda yapılmıştır (1).

Tüberküloz basili ilk defa 1882’de Robert Koch tarafından izole edilmiştir. Bunu 1921 yılında BCG’ nin bulunması takip etmiş, 1943 yılında Selman Waksman’ın Streptomisin’i (SM) bulması ile tüberküloz tedavisinde büyük bir çağ açılmıştır. 1948 yılında Para-aminosalisalik asitin (PAS) bulunması önemli bir gelişme olarak karşılanırken, 1950 yılında İzoniazid’in (INH) de bulunması ile beraber tüberkülozda kombinasyon tedavileri başlamış ve tüberküloz tedavisinde yeni bir döneme girilmiştir. INH, PAS ve SM’in birlikte kullanılması ile tedavi süresi 18-24 ay olarak belirlenmiştir (2). 1966 yılında Rifampisin’in (RİF) keşfi hem tedavi süresinde kısalma hem de tedavi başarısında artışa yol açmıştır. INH ve SM kombinasyonunda 2. ayda % 45-50 olan kültür negatifliği oranının INH ve RİF kombinasyonunda % 75 olduğunun gösterilmesi kısa süreli tedaviye geçilmesini sağlamıştır. Böylelikle INH ve RİF’in birlikte kullanılması ile tedavi süresi 9 aya, ilk iki ayda Pirazinamid’in (PZA) kombinasyona eklenmesi ile tedavi süresinin 6 aya indirilmiştir (1).

1970’li yıllarda gelişmiş ülkelerde tüberküloz bir sağlık problemi olmaktan çıkarılmış , ancak 1980’li yıllardan itibaren tüberkülozlu hasta sayısındaki artış yeniden tüberküloz konusuna olan ilgiyi arttırmıştır (3). Dünyada tüberkülozun artışı; kötüleşen halk sağlığı altyapısı, tüberküloz enfeksiyonun yetersiz kontrolü, büyük şehirlerde artan nüfus, İnsan immün yetmezlik virüsünün (HIV) eş zamanlı epidemisi ve sanayileşmiş ülkelerde göç gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır (4).

Zaman içerisinde düzensiz ya da yetersiz ilaç kullanımı ve kötü yönetilen tüberküloz kontrol programları hem hastalığın yaygınlaşmasına, hem de ilaca dirençli tüberkülozun artışına yol açmıştır. Bu nedenle ilaç direnci, bir ülkedeki tüberküloz tedavi programının iyi bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Sekonder ilaç direnç oranlarının yakın dönemi, primer ilaç direnç oranlarının da daha uzun dönemdeki tedavi programlarının başarısını yansıttığı kabul edilmektedir (5).

Ülkemizde düzensiz ve yetersiz tedavi uygulamaları, tüberküloz tedavisinin yönetiminin direkt gözetim altında olmaması ve hastaların düşük sosyoekonomik şartlarından kaynaklanan tedaviye uyum eksikleri nedeniyle tüberkülozda ilaç direnci önemli bir problem haline gelmiştir. Dünyada da tüberküloz ilaçlarına karşı direnç giderek büyüyen bir problem haline dönüşmektedir. 1994-1997 yılları arasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslar arası Tüberküloz ve Akciğer Hastalıkları Derneği'nin (IUATLD) ortak yürüttükleri bir proje doğrultusunda 35 ülkede birinci sıra tüberküloz ilaç direnci prevalansı araştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre; daha önce hiç tüberküloz tedavisi görmemiş hastalardan en az bir ilaca karşı direnç oranı %9.9 iken, primer çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİDT) oranı % 1.4 bulunmuştur. Önceden tedavi gören hastalar arasından majör dört ilaçtan her hangi birine karşı direnç %36 iken, ÇİDT prevalansı % 13 olarak belirtilmiştir (6).

Günümüzde ÇİDT pandemiler yaparak dünya çapında bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. ÇİDT, daha pahalı, daha az etkili ve daha toksik ilaçlarla tedavi edilebildiğinden ilaca hassas hastalığa göre tedavisi daha güçtür (7).ÇİDT tedavisinde kür oranları ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Örneğin; kür oranları Hong Kong'da %60 iken, Rusya'da bu oran %5'e kadar düşmektedir. Biz de çalışmamızda tedavi ve takiplerini yaptığımız ÇİDT'lu olgularımızın kür ve nüks oranları ile, tedavi sonuçlarına etki eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Etkili ve modern tüberküloz tedavi dönemi 1952’de başlamıştır. O zamandan bu tarafa *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) suşları, çeşitli ilaçlara karşı direnç geliştirerek tedavi ve kontrol programlarının amacına ulaşmasına engel olmuştur. Çok ilaca dirençli (ÇİD) suşların artan prevalansı, tedavisi zor ve sıklıkla ölümcül olan bir çok olguya yol açmıştır (7).

ÇİDT, major tüberküloz ilaçlarından *en az İzoniazid (INH)* ve *Rifampisin (RİF)* ‘e direnç bulunması olarak tanımlanmıştır. Çok ilaca direnç, bakteriyel direncin en ciddi boyutta olanıdır.ÇİDT kavramı tamamen insan eliyle oluşturulmuş bir kavramdır. İlaçlara dirençli basiller insanların yaptığı hatalardan kaynaklanmaktadır.Bu hatalar; tedavinin düzenlenmesinde, ilaç kaynaklarının temininde, olgunun tedavisinin yönetiminde, hastalara ilaçların düzenli dağıtımında yapılmaktadır. 1990’lardan bu yana major tüberküloz ilaçlarının uygunsuz kullanımı nedeniyle dünyanın pek çok farklı bölgesinden ÇİDT salgınları bildirilmiştir(8).

Genellikle ÇİDT, DSÖ’nün yeniden tedavi (retreatment) rejimlerinin başarısız olması sonucu kronik olgularda görülüp, edinsel direnci bulunan hastaların önemli bir bölümüne işaret eder. Bazen de ÇİDT yeni olgularda, yani önceden tüberküloz tedavisi almamış ve ÇİD basille enfekte olmuş hastalarda görülebilir. Çoğunlukla ÇİD basilli yeni olgular, primer rezistanslı yeni tüberküloz hastalarının küçük bir bölümünü temsil eder(8).ÇİDT gelişim nedenlerini ayrıntılı olarak incelemeden önce tüberküloz ile ilgili genel tanımlar ve tedavi prensipleri üzerinde durulması doğru olacaktır.

TANIMLAR

Önceki tedavi öyküsüne göre olgular şu şekilde sınıflandırılırlar:

YENİ OLGU: Daha önce hiç tüberküloz tedavisi görmemiş, ya da dört haftadan daha kısa süre tüberküloz ilaçlarını kullanmış hastadır (9-10).

ESKİ OLGU: Daha önce en az dört hafta tedavi görmüş hastadır. Bu tanım; nüks, tedavi başarısızlığı, tedavi terkinden dönen olgu ve kronik olgu tanımlarını da kapsar (9).

- **NÜKS OLGU (RELAPS) :** Daha önce tüberkülozun herhangi bir formu nedeniyle yeterli süre tedavi görmüş, tedavisini başarıyla tamamlamış hastanın yeniden basil pozitif hale gelmesidir (9-10).

- **TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI (FAILURE):** Yeni tanı konulmuş ve tedavinin beşinci ayında ya da sonrasında alınan balgam örneklerinde yayma veya kültürde basil pozitifliğinin devam etmesi ya da ortaya çıkmasıdır (9-10).
- **TEDAVİYİ TERKTEN DÖNEN OLGU:** Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verdikten sonra yeniden yayma pozitif olarak başvuran hastalardır. Bazen yayma negatiftir, ancak klinik ve radyolojik olarak hastalık bulguları vardır(9-10).
- **KRONİK OLGU:** Nüks, ara verme ya da tedavi başarısızlığı nedeniyle uygulanan yeniden tedavi rejimini tamamladığı halde basil pozitifliği süren ya da negatif hale gelmişken yeniden pozitifleşen olgudur(9-10). Kronik olgu, DSÖ'nün yeniden tedavi rejiminin direkt gözetim altında verilmesine rağmen başarısızlıkla sonuçlanması halidir. Yeniden tedavi rejimi; ilk üç ayında Pirazinamid(PZA) ve ilk iki ayında Streptomisin(SM) ile desteklenen ve tüm tedavi süresi olan sekiz ay boyunca İzoniazid(INH), Rifampisin(RİF) ve Etambutol(ETB) 'dan oluşan tedavi rejimidir (2SHRZE+1HRZE+5HRE). İlaçlar düzenli olarak verildiyse, beşinci ay ve sonrasında basil pozitifliğinin devam etmesi, bakterisidal ilaçlardan (INH±RİF) en az bir veya ikisine karşı direnç varlığını gösterir(8).

Tedavi sonuçlarının belirtilmesinde kullanılan tanımlar şunlardır:

KÜR: Başlangıçta balgam yayması pozitif olan hastada, biri tedavinin idame döneminde, diğeri tedavinin tamamlandığı dönemde olmak üzere en az iki kez mikroskopiyle yayma negatifiğinin gösterilmesidir (9).

TEDAVİYİ TAMAMLAMA: Başlangıçta yayma pozitif ya da negatif olsun tüberküloz tedavisi sonunda balgam incelemesi yapılmadığı hallerde, klinik ve radyolojik bulgular ile başarılı kabul edilerek tedavinin sonlandırılmasıdır(9).

TEDAVİ BAŞARISI: Kür ve tedavi tamamlama toplamı olarak değerlendirilir(9).

ÖLÜM: Tedavi sırasında bir tüberküloz hastasının ölmesidir. Hasta, tüberkülozdan veya tüberküloz dışı bir sebepten ölmüş olabilir. Her iki durumda da bu durum, tedavi sonucu ölüm şeklinde geçer (9).

TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI: Tedavinin *beşinci ya da altıncı ayında* hastanın balgam- yayma pozitifliğinin devam etmesi veya başlangıçta negatifikken bu dönemde pozitifliğin saptanmasıdır (9).

TEDAVİYİ TERK: Tedavi sırasında bir hastanın *iki ay ya da daha fazla süre* ile ilaçlarını almaması şeklinde tanımlanmıştır (9).

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNİN PRENSİPLERİ:

Bilindiği gibi tüberküloz tedavisinin başlıca dört amacı vardır:

1. Balgam kültürlerini en kısa sürede negatifleştirmek
2. İlaç direnç gelişimini önlemek
3. Rölaps olmaksızın tam kür sağlamak
4. Toplumda enfeksiyonun yayılmasını önlemektir (11-12).

Mitchison, 1985 yılında özel basil toplulukları teorisini gündeme getirmiştir (13). Bu teori bugünkü modern tüberküloz tedavi prensiplerinin temelini teşkil etmektedir. Teoriye göre tüberküloz lezyonlarında dört farklı metabolik aktiviteye sahip basil grubu bulunmaktadır. İlaçların bu basil grupları üzerine etkileri de farklılıklar göstermektedir.

A GRUBU BASİLLER: Hızlı metabolik aktivite gösteren, sürekli çoğalan, kavite duvarında bulunan basillerdir. En büyük popülasyonu oluştururlar. Bulaştıracılıktan ve direnç gelişiminden sorumludurlar. Bu grup üzerine en etkili ilaç *INH'dir* (11-12).

B GRUBU BASİLLER: Yarı dormant metabolik aktiviteye sahip, hücre içinde asit ortamda bulunan basillerdir. Relapslardan sorumludurlar. Bu gruba karşı en etkili ilaç *PZA'dır* (11-12).

C GRUBU BASİLLER: Yarı dormant, zaman zaman metabolik aktivite gösteren basillerdir. Kaseöz odaklar gibi oksijen konsantrasyonunun düşük olduğu ortamlarda bulunurlar. İkinci büyük basil popülasyonunu oluştururlar ve rölapslardan sorumludurlar. Bu basil grubu üzerine en etkili ilaç *RIF'dir* (11-12).

D GRUBU BASİLLER: Metabolik aktivitesi olmayan dormant basillerdir. Bu grupta çok az sayıda basil yer alır ve reaktivasyondan sorumludurlar. Dormant basiller üzerine etkili ilaç yoktur (11-12).

Tüberküloz ilaçları etkilerine göre iki grupta incelenir:

Erken Bakterisidal Aktivite: Bu etki ile tedavinin başlangıcında çok sayıda basilin hızla yok edilmesi amaçlanır. Basil sayısının azalması ile; balgam kültürleri negatifleşir, bulaştıracılık azalır, hastanın genel durumu düzelir, mortalite azalır. Basil sayısının azalması ile dirençli mutantların ortaya çıkma olasılığı azaltılmaktadır. Bu konuda en güçlü ilaç *INH'dir* (11-12).

1. *Sterilizan Aktivite:* Bu etki ile basil sayısı azaltılmış bir konakta, daha küçük odaklarda, yavaş metabolik aktivite gösteren basillerin yok edilmesi amaçlanmaktadır. Relapslardan sorumlu olan yarı dormant basiller bu aktivite ile yok edilir. C ve B grubu basillere en etkili ilaçlar *RIF* ve *PZA'dır*. Bu iki ilacı içermeyen eski rejimlerde sterilizan aktiviteyi sağlamak üzere *INH*, *PAS* ve *SM'den* oluşan kombinasyonlarla

18-24 ay tedavi uygulamak gerekiyordu. Ancak PZA ve RİF'in rejimlere girmesiyle tedavi süresi 6 aya kadar kısaltılmıştır (11-12).

2. **Direnç Gelişimini Önleyici Etki:** Daha önce tüberküloz ilaçları ile karşılaşmamış bir basil topluluğunda az sayıda da olsa ilaçlara karşı dirençli mutantlar artar ve popülasyona hakim olur. Bu grupta yer alan ilaçlar kombine edildikleri ilaca karşı direnç gelişimini önler. INH ve RİF bu açıdan en güçlü ilaçlardır. Ve bunları ETB ve SM izler (11-12).

Etkin bir tüberküloz tedavisi iki aşamalıdır:

1. Başlangıç Fazı:

Bu fazda ilaç kombinasyonları ile ***Erken Bakterisidal Aktivite ve Direnç Gelişimini Önleyici Etki*** ön planda tutulmalıdır. Başlangıç fazında uygun tedavi kombinasyonları oluşturmamak, ya da düzensiz ilaç kullanımı ***Tedavi Başarısızlığına*** yol açar. Bir ülkede primer ilaç direnci %4'ün üzerinde olduğunda yeni olguların tedavisine dört ilaç ile başlanılmalıdır (14). Bu ilaçlar: **INH, RİF, PZA, ETB ya da SM'dir** ve tedavi süresi iki aydır (12).

2. İdame Fazı:

Hedef yarı dormant durumdaki basillerdir. Bu fazda **sterilizan etkili** ilaçlar kullanılmalıdır. Tedavinin bu fazında kullanılan ilaçların yetersiz kalması veya düzensiz ilaç kullanımı relapslara neden olabilir. Bu fazın süresi dört aydır ve kullanılan ilaçlar **INH ile RİF'dir** (12).

TÜBERKÜLOZDA İLAÇ DİRENCİ İLE İLGİLİ TANIMLAR:

Epidemiolojik olarak tüberkülozda ilaç direnci üç gruba ayrılmıştır:

1. **PRİMER İLAÇ DİRENCİ:** Daha önce hiç tüberküloz tedavisi görmeyen hastalarda ortaya çıkan ilaç direncidir. Primer rezistans, yetersiz tedavi sonucu direnç gelişen suşlarla enfekte başka bir hastadan bulaşmış olan enfeksiyonun göstergesidir (15, 16, 17). Yeni olgularda primer ilaç direnci oranı edinsel dirence göre daha düşüktür. Primer ilaç direnci oranı iyi ulusal programlarda % 5 veya daha az; yeni oturmuş ve eskiden karmaşık halde olan kontrol programlarında % 15 veya daha fazladır. Primer direnç edinsel dirence göre daha az ciddidir(8).
2. **EDİNSEL İLAÇ DİRENCİ:** Başlangıçta ilaca duyarlı basillerin zamanla yetersiz, düzensiz uygun olmayan tedaviyle ve ilaç almada uyumsuzluk sonucu dirençli hale gelmesidir (15, 16). Ancak bir ay ya da daha uzun süre eksik ya da yetersiz tedavi öyküsü olan hastalarda, bu tedavinin edinsel dirence yol açtığı kabul edilir. Yetersiz

tedavi ilaca dirençli mutantların seleksiyonunu sağlar (17). Edinsel direnç genelde iki veya daha fazla ilacı içerir ve ÇİDT gelişimi göreceli olarak daha sıktır (8).

3. **İNİSİYAL DİRENÇ:** Daha önceden hiç tüberküloz tedavisi almadığını belirten ancak bu durumdan tam olarak emin olunmayan hastalarda ortaya çıkan ilaç direncini tanımlamak için kullanılır (15). İnisiyal direnç aslında primer direnç ile ortaya çıkmamış edinsel direncin karışımıdır(8).
4. **DOĞAL İLAÇ DİRENCİ:** Daha önceden hiç tüberküloz ilaçları ile karşılaşmamış suşlara *vahşi suşlar* denir. Doğal dirençli suş, daha önceden karşılaşmadığı belirli bir ilaca karşı direnç gösteren vahşi suş demektir. Doğal ilaç direnci, tüberküloz ilaçlarının hiç kullanılmadığı yerlerde ortaya çıkabilir. Bu tip ilaç direnci, klinik olarak fazla önem taşımaz. Vahşi suşlar, ender olarak doğal direnç göstererek standart tedavi yanıtını etkilerler (15). Tüberküloz basili doğal direnci, sadece bakteriostatik ajanlar olan PAS ve Tiasetazon' a karşı bulunmuştur. Yıllar önce Hindistan'da yapılan çalışmalarda tüberküloz basillerinin küçük bir kısmının PAS'a karşı doğal direnç gösterdiği söylenmiştir. Ancak bu düşük düzeydeki direncin PAS içeren rejimlerle tedavi sonuçlarını pek etkilemediği görülmüştür (16).
5. **ÇAPRAZ DİRENÇ:** Çapraz direnç, normal olarak benzer kimyasal yapıya sahip ilaçlar arsında olabilir. Bu durumun klinik pratikte çok faydası vardır, çünkü tüberküloz ilaçlarının verilmiş sırasını ve kullanımını etkiler. Çapraz direnç iki grupta tartışılabilir: 1.Sentetik tüberküloz ilaçları: INH, PZA, Etionamid, Tiasetazon;

2.Aminoglikozit ve peptid antibiyotikler (SM, Kanamisin, Viomisin, Kapreomisin).

Etionamid ve Tiasetazon, her bir ilaca karşı gelişen dirençten etkilenmektedirler. Örneğin; tiasetazona karşı doğal direnç bulunması etionamid için direnç varlığı anlamına gelmez. Karşılıklı olarak etionamide karşı olan doğal direnç Tiasetazon direncinin de bulunması demek değildir. Öte yandan, ilaçlardan birine karşı edinsel direncin bulunması diğer ilaca karşı da direnç gelişmiş olması demektir. İNH ve Etionamid için de; düşük düzeyde INH direnci olan basiller Etionamide dirençlidir, ama INH'e karşı yüksek düzeyde dirençli basiller Etionamid'e hassas olabilirler(16).

Aminoglikozit antibiyotikler arasındaki çapraz direnç ile ilgili bilgiler daha fazladır. Bazı çalışmalar Viomisin ile Kanamisin, Kanamisin ile SM, Kanamisin ile Kapreomisin ve Kanamisin ile Amikasin arasında tek yönlü çapraz direnç olduğunu göstermiştir. M.tb'un

Kanamisin'e dirençli bazı suşları % 50 olguda Amikasin'e de dirençli olabilir; ancak Amikasin'e dirençli suşların neredeyse tamamı Kanamisin'e dirençlidir (16).

TÜBERKÜLOZDA İLAÇ DİRENCİ GELİŞİMİ:

M.tb'un tüberküloz ilaçlarına direnç kazanması, bakteri kromozomlarında gelişen mutasyonlarla olmaktadır. İlaçlara hassas tüm tüberküloz basil toplulukları belirli miktarda dirençli mutantlar içerir. Bu miktar, daha önce ilaçlarla karşılaşmamış olan vahşi suşlar için oldukça azdır. M.tb'un vahşi suşlarında spontan gelişen mutasyonların oranları aşağıda gösterilmiştir (16). (tablo 1)

İLAÇ	DİRENÇ OLASILIĞI
RİF	10^{-8}
INH,SM,ETB,PAS, Kanamisin	10^{-6}
Etionamid, Kapreomisin, Viomisin Sikloserin, Tiasetazon	10^{-3}

Tablo 1: Vahşi M.tb suşlarında spontan mutasyon gelişme oranları.

Tüberkülozun ilk grup ilaçlarına karşı oluşan dirençler birbirinden bağımsızdır; kromozom bölgeleri farklıdır. İki ayrı ilaca aynı anda direnç gelişme olasılığı, bu iki ilacın her birine direnç gelişme olasılığının toplamı kadardır (5). Son yıllarda moleküler biyoloji alanında yapılan aşamalarla tüberküloz ilaç direncinin moleküler düzeydeki özellikleri daha anlaşılır hale gelmiştir. M.tb'e karşı gelişen ilaç direnç mekanizmaları aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak sunulmuştur (17, 18) (tablo 2).

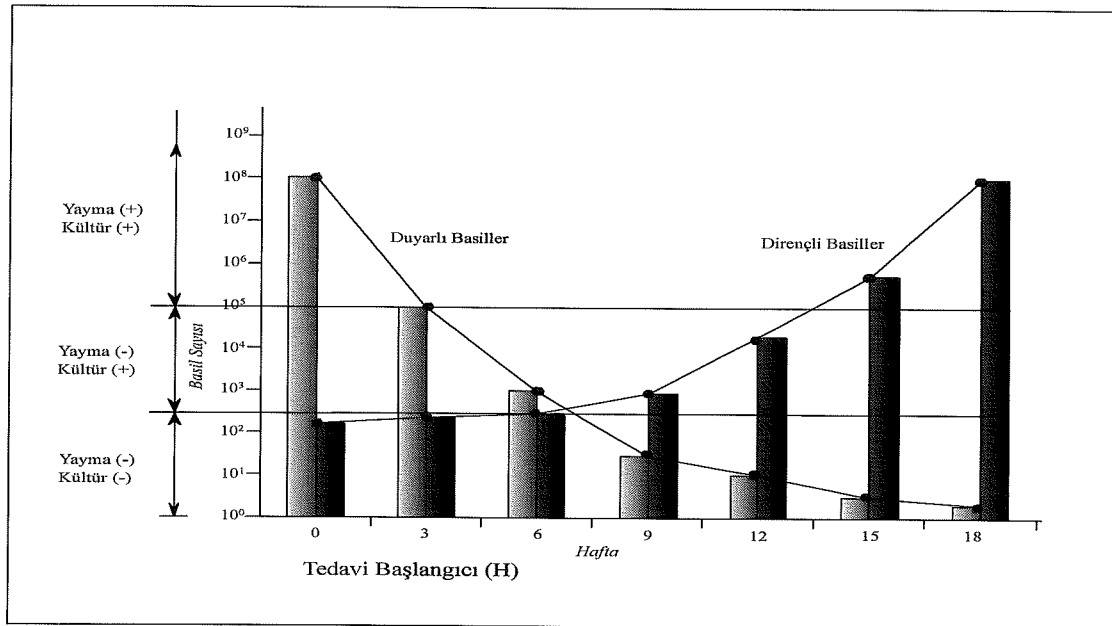
İlaç Adı	Etki Mekanizması	Dirençle ilgili genler	Dirençle ilişkili Mutasyonların Sıklığı
INH	Mikolik asit biyosentezini inhibe eder.	katG (katalaz-peroksidaz)	%47-58
		İnhA (enoil-ACP redüktaz)	% 21-34
		AhpC (alkil-hidroperoksit redüktaz)	%10-15
RİF	Transkripsiyonun inhibisyonu	RpoB (RNA polimerazın alt birimi)	%96-98
SM	Protein sentezinin inhibisyonu	1. rpsL (ribozomal protein S12)	%52-59
		2. rrs (16S rRNA)	%8-21
ETB	Arabinogalakton ve lipoarabinomannan biyosentezinin inhibisyonu	EmbAB (arabinozil transferaz)	%50
PZA	Bilinmiyor	penA	Bilinmiyor

Tablo 2: M.tb'e karşı ilaç direnç mekanizmaları (17,18)

İlaç direncinin ortaya çıkışı, bakteri popülasyonundaki var olan dirençli mutantların seleksiyonuna bağlıdır. Büyük basil popülasyonlarının bulunduğu kavitelerdeki dirençli basiller, seçici ilaç varlığında hassas olanları ile yer değiştirirler. Değişik düzeylerde ilaç direncinin ortaya çıkışı klinik olarak önemlidir; çünkü bazı ilaçların yüksek dozları düşük düzeyde dirence sahip organizmaları durdurmaya yarar. En azından ikili ilaç kombinasyonlarının, her iki ilaca da dirençli olabilen az sayıda basiller hariç, tüm mutantları ortadan kaldırması beklenir. Tek başına INH ile tedavi edilen hastalarda ilaç direnci iki aşamada ortaya çıkabilir: Birinci aşamada tedavinin başlangıcında dirençli basiller herhangi bir INH dozunda çoğalırlarken, INH'in tepe serum konsantrasyonları yeterince yüksek olduğu sürece düşük düzeyde dirençli olan mutantlar üreyemezler. Bu durumda dirençli basillerin oranı, INH dozu arttıkça, muhtemelen azalmaktadır; çünkü az oranda dirençli suş gelişmektedir. İkinci aşamada düşük düzeyde dirençli organizmalar çoğalırken, bu çoğalma INH tarafından baskılanmasına rağmen, özellikle INH'in metabolik olarak yavaş

inaktivatörlerinde daha dirençli basillere dönüşmektedirler. İlk aşamanın direncin ortaya çıkışını belirlediği açıktır, ancak direnç ortaya çıktıktan sonra hastanın seyri ile direnç varlığı arasında bağlantı bulunmamaktadır. SM için direnç yavaş gelişir ve genellikle birinci ayın sonuna doğru ortaya çıkar (16). Her bir ilaca direnç gelişim süresi sırasıyla SM için 45 gün, RİF, Etionamid ve Kanamisin için 2-5 ay civarında olarak hesaplanmıştır (16). İkili ilaçla tedavi gören ve başlangıçta basilleri her iki ilaca da hassas olan hastalarda INH'e ve SM'e direnç gelişmesi düşük düzeydedir. Tedavi düzenli olarak takip edildiği sürece hastaların çoğunda yeterli bakteriyolojik iyileşme sağlanmıştır. Öte yandan INH ve PAS ya da SM ile PAS kullanıldığında hastaların %10'unda direnç görülmüştür. PAS içeren ikili rejimlerde direnç gelişiminin önlenememesinin sebebi; PAS'ın INH ya da SM dirençli mutantların üremesini engelleyememesinden kaynaklanmaktadır. Bu durumda INH'e eşlik eden ilacın RİF ya da SM gibi güçlü bir ilaç olması, ya da PAS veya Tiasetazon gibi zayıf bakteriostatik ilaç olmaması INH'e dirençli mutantların ortaya çıkmasına engel olması için gereklidir (16).

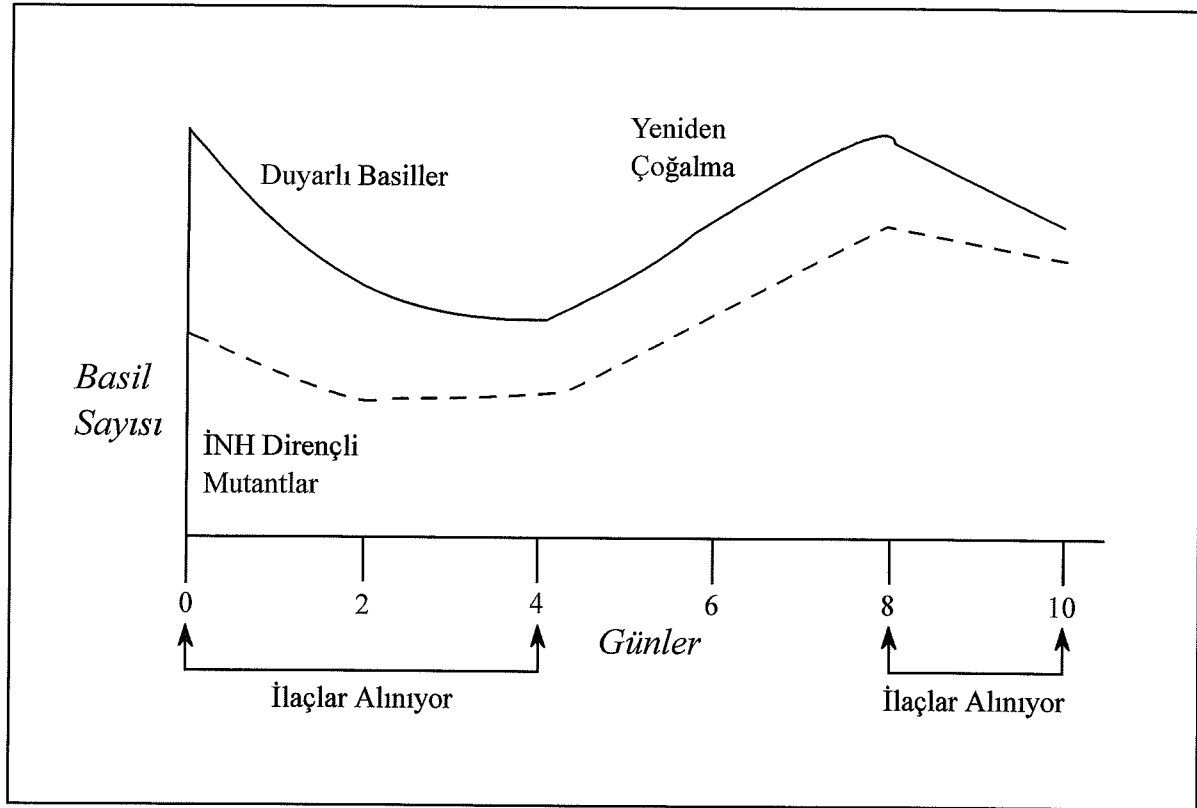
Sayıcı geniş bakteri topluluklarında, tedaviye başlamadan önce her hangi bir ilaca karşı, dirençli basillerin bulunabileceğinden bahsedilmiştir. Böyle bir basil topluluğuna mono terapi (tek ilaçla tedavi) uygulandığında, ilaç çoğunluğu oluşturan hassas basilleri öldürürken, sayı bakımından az ancak dirençli mutantlar zaman içinde çoğalarak ortama egemen olacaklardır. Mono terapi ile verilen ilaca hassas bakteriler yok olurlarken, dirençli olanların egemen olduğu bir süreç ilaç direncini ortaya çıkarır. Bu duruma **“DÜŞÜŞ ve YÜKSELİŞ OLAYI”** denir (Şekil 1) (15, 19).



Şekil 1: Düşüş ve Yükseliş Olayı

Monoterapinin söz konusu olmadığı düzensiz ilaç kombinasyonları kullanımı, geniş aralıklı intermittant tedavi ve relapslarda görülen direnç aynı mekanizma ile açıklanamamaktadır. Mitchison bu durumlarda gelişen direnci tanımlamak için dört mekanizma öne sürmüştür (20). Temel olarak, çok sayıda ilaç alındığı sürece devam eden bakteriyel inhibisyon ve ilaçlar bırakıldığında bunu izleyen yeniden çoğalma dönemi bulunmaktadır. Bu devrelerin her birinde dirençli basillerin oranı, duyarlı olanlara göre artar. Başlangıçtaki basil sayısına ulaşılır ve dirençli mutantlar topluluğa hakim olur. Tanımlanan dört mekanizmadan ilk ikisi bakteriyel inhibisyon, diğer ikisi bunu izleyen yeniden çoğalma sırasında gerçekleşir (19).

1. İlaçların erken bakterisidal etkinliğinin farklı olması: (Şekil 2)



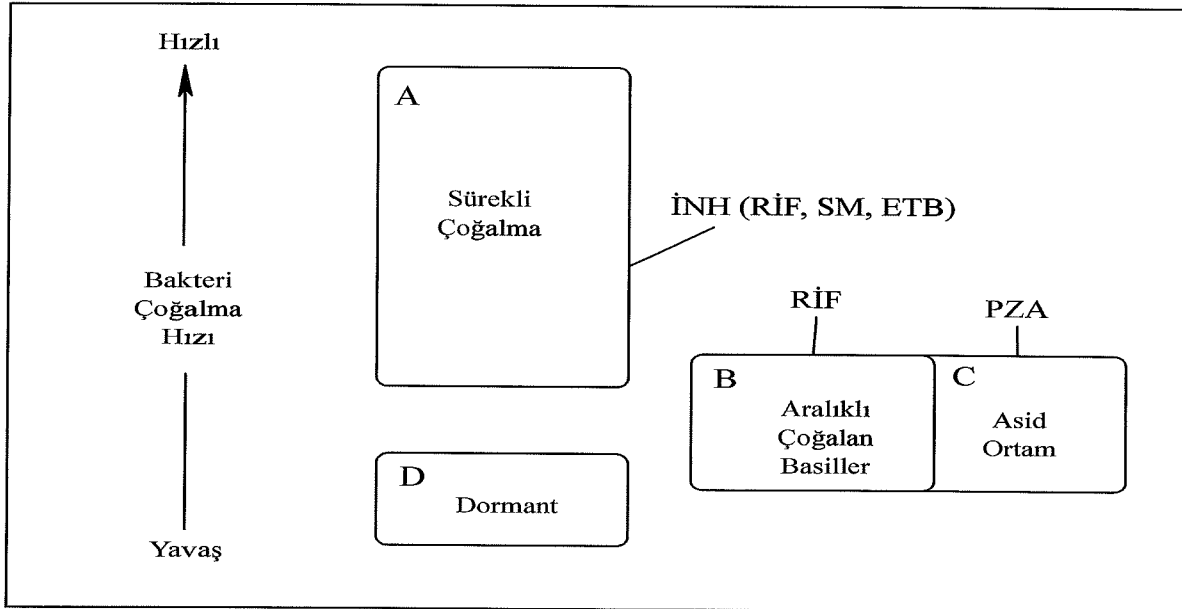
Şekil 2: Farklı Bakterisidal Etki

Tedavinin başlangıcında İNH içeren her hangi bir rejim, İNH'sız RİF içeren başka bir rejime göre daha hızlı bir şekilde basilleri öldürür. İNH ve RİF içeren bir rejimde tedavinin başlangıcında İNH'a hassas basiller bakterisidal etkisi daha fazla olan İNH ile hızla öldürülürken, İNH'a dirençli basiller yalnızca RİF etkisiyle daha yavaş öldürülecektir. Ancak

erken bakterisidal etki tedavinin ilk iki gününde farklı olup, daha sonraki günlerde öldürme hızı tüm rejimlerde aynıdır. Bu mekanizma ile seleksiyon için kısa bir süre bulunmakta olup, ancak tedavi başlangıcında bulunan büyük bakteri topluluğu olası dirençli basiller içermektedir. Eğer hasta tedaviye başladıktan 2-3 gün sonra ilaçlarını bırakıp birkaç gün ilaç almazsa, bakteri popülasyonunun tedavi başındaki duruma dönmesi sağlanarak, yeniden çoğalma başlayacak ve INH dirençli basillerin sayısı artacaktır (19,20).

2. Özel bakteri topluluklarının sterilizasyonu sırasında mono terapi:

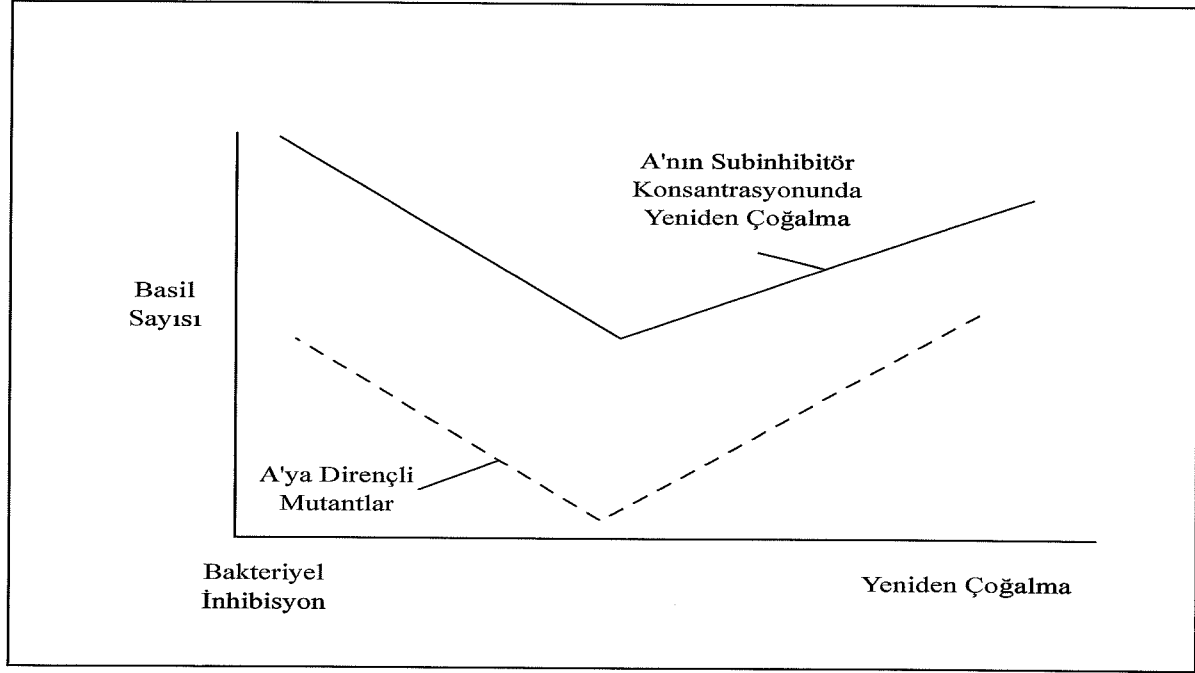
Ara sıra metabolik aktivite gösteren basillerin RİF, asit ortamda yaşayan basillerin de PZA tarafından seçici olarak öldürüldüğü varsayılmaktadır. INH ve ETB'ün bu topluluklar üzerine etkisi olmadığından tedavi sırasında bir monoterapi durumu oluşacaktır. Dirençli mutantlar hassas basillere göre bu durumu atlatıp yaşayabilecektir. Kesilmemiş bir sterilizasyon fazı düşünülecek olursa, dirençli mutantların yaşama şansı, bakteri popülasyonundaki prevalansına bağlı olacaktır. Ayrıca PZA tedavinin sadece ilk iki ayda verildiğinden, dirençli mutantların seçimi, tedavinin altı ayı boyunca verilen RİF'e göre daha az olacaktır (Şekil 3) (19,20).



Şekil 3: Özel Bakteri Topluluklarına Etki

3.Yeniden çoğalma döneminde subinhibitör ilaç konsantrasyonları:

Yeniden çoğalma döneminde subinhibitör ilaç konsantrasyonlarında bulunuyorsa, duyarlı basillerin çoğalması tam olarak durdurulamaz ancak hızı azaltılır. Dirençli basillerin çoğalma hızı etkilenmez. Dirençli mutantların seçimi gerçekleşir. Bu mekanizma en çok INH gibi yüksek terapötik aralığı olan, uzun yarılanma ömürlü, diğerlerine göre subinhibitör konsantrasyonlarda bulunma olasılığı olan ilaçlar için geçerlidir (Şekil 4) (19, 20).



Şekil 4: Subinhibitör İlaç Konsantrasyonları

4. Yeniden çoğalma sırasında ölü devre etkisi:

INH ve RİF içeren bir rejimde alınan ilk birkaç dozdan sonra duyarlı basiller INH ile baskılanır, tedaviye ara verilirse hassas basiller günlerce baskılanmış olarak kalır. INH'in ölü devre süresi 5-7 gün arasında olup, RİF'in ölü devre etkisi kısadır. Esas olarak direnç gelişimine ölü devreler arasındaki bu fark yol açar. RİF'in kısa olan ölü devre etkisi nedeniyle INH'e dirençli mutantları baskılayamayacak ve dirençli basillerin seçimi gerçekleşecektir. Bu mekanizma özellikle ölü devreleri uzun olan INH ve SM'e dirençli mutantların seçiminde etkilidir (Şekil 5) (19, 20).

- **Biyolojik faktörler:**

- a)Başlangıç bakteri popülasyonunun özellikleri
- b)Dirençli basillerin çoğalması için uygun ortam yaratan faktörler
- c) İlacın yetersiz konsantrasyonlarda bulunması
- d) Hastanın ilaç metabolizması ile ilgili faktörler

- **Klinik Faktörler:**

- a) Tek ilaçla tedavi
- b) Yetersiz ilaç dozu
- c) Yetersiz süre tedavi
- d) Başarısız olan rejime tek ilaç ekleme
- e) Başka ilaçlarla etkileşim

- **Farmasötikal ve farmakolojik faktörler:**

- a) Yetersiz ilaç konsantrasyonu
- b) İlaçların biyoyararlanımında yetersizlik
- c) Kombine preparatların uygunsuz saklanması ve uygunsuz biyoyararlanımında olması
- d) İlaçların uygunsuz ya da yanlış dağıtımı

- **İlaç dağıtımına ait faktörler**

- a) İlaç kaynaklarının yetersiz olması
- b) İlaçların temininde bürokratik faktörler
- c) Maliyet hesapları ve hükümet uygulamaları nedeniyle standart dışı ilaç temini
- d) İthal ilaçların dağıtımı ile ilgili faktörler

- **Sosyal faktörler**

- a) Hasta Uyumsuzluğu
- b) İlaç alımındaki düzensizlik (16)
- c) Hastanın tüberküloz ve tedavisi konusunda yetersiz bilgiye sahip olması

Sıvılaşmış nekrozu bulunan kavitelerin ilaca dirençli basillerin üremesi için uygun ortam yarattığı gösterilmiştir. Kavite olmasa da yeni tedavi verilmezse, spontan dirençli mutantların oranı giderek artabilir ve hatta kullanılan ilaçlara dirençli hale gelebilir (16).

Tek ilaçla tedavi, ilaç direnç gelişiminin en sık rastlanan nedenidir. Bir diğer önemli faktör, başarısız olan bir rejime ilaç eklemektir. Bu uygulama daha çok ilaç hassasiyet testlerinin sonuçlarının elde edilemediği durumlarda görülür. Basiller, eklenen yeni ilaca karşı da direnç kazanır ve bu zincir tüm ilaçlara direnç gelişene kadar sürer (16). Iseman ve Mahmoudi tarafından yapılan, ÇİDT hastalarının önceki tedavilerinin planlanmasında yapılan hatalar ve

bu hataların ilaç direnç gelişimiyle ilgisini ortaya koymak üzere yaptıkları bir çalışmada; en sık yapılan hataların “başarısız ilaç rejimlerine tek ilaç eklemek, var olan direncin anlaşılmasında gecikme, yetersiz tedavi başlatma, hasta uyumsuzluğunu tespit etmede yetersizlik ve uygunsuz şekilde INH koruyucu tedavi verilmesi” olduğunu vurgulamışlardır (21). Ülkemizde Çalışır ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; daha önce tüberküloz tedavisi görmüş, ve ÇİDT tanısı almış olan olgularda tedavi kararları sırasında yapılan hatalar incelenmiştir. En sık yapılan hatalar: Bakteriyolojik takibin yapılmaması, tedavi başarısızlığı kararını vermede ihmal, ilk tanı sırasında bakteriyolojik incelemenin yapılmaması, altı aydan daha kısa süreli tedavi uygulanmasıdır .Yapılan hatalar kurumlar düzeyinde incelendiğinde; en çok hatanın eğitim hastanelerinde ve verem savaş dispanserlerinde yapıldığı görülmüştür (22). Yine ülkemizde Tahaoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ÇİDT olgularının önceki tedavi kararlarındaki hatalar incelenmiş; hastaların tümünde önceki tedavi öyküsü alınmadan yeniden tedavi düzenlemesi yapıldığı, sırasıyla başarısız rejime tek ilaç eklemek, tedaviye uyumsuzluğu fark etmedeki gecikme, direnç raporunun yanlış değerlendirilmesi, gözlem altında yapılmayan intermittan tedavi, yetersiz süre tedavi ve yan etkileri yanlış değerlendirme gibi hatalar tespit edilmiştir. En çok hatanın da eğitim hastanelerinde ve verem savaş dispanserlerinde olduğu belirtilmiştir (23).

Gelişmekte olan ülkelerde, ekonomik dengesizlik ve yetersiz parasal kaynaklar nedeniyle ilaç temininde problemler ve tedavi sürekliliğinin sağlanamaması, biyoyararlanımı tam bilinmeyen ilaçların kullanımı bu konudaki eksikliklerden bazılarıdır (8).

Edinsel ilaç direncinin en önemli sebeplerinden birisi de hastaların tedaviyi devam ettirmedeki uyumsuzluğudur. Genellikle hastalar, tedavinin ilk günlerinden sonra şikayetleri ortadan kalkınca kendilerini daha iyi hissederek ilaç alımını aksatmaya başlarlar. Hastaların tüberküloz hakkında yeterince bilgilendirilmemesi ve durumun öneminin anlaşılmasında tedavide hasta uyumsuzluklarına yol açar. Bu sebeple tüberküloz tedavisi en azından başlangıç fazında direkt gözetim altında olmalıdır (8).

Bir çok gelişmiş ülkede kronik alkolizm ve ilaç bağımlılığı da bu uyumsuzluğa yol açan nedenler arasındadır (16).

DÜNYADA İLAÇ DİRENCİ SORUNU

En son verilere göre dünyada tüberküloz basili ile enfekte 1.7 milyar insan olduğu ve yılda 8-10 milyon aktif tüberkülozlu yeni olgunun ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (17). Yeni olgulardan bir çoğunda kür sağlanırken, diğerleri ya ölürlere, ya da hastalıkları kendiliğinden geriler. Yetersiz tedavi alan hastaların hastalıkları ya kendiliğinden geriler ya da stabil aktif duruma geçebilirler. Bu durum, ilaç direnci gelişimine neden olacağından toplum için sorun teşkil edecektir.

Çeşitli ülkelerde, ilaç direnci dağılımı hakkında bazı genellemeler yapılmaktadır. Tüberküloz prevalansı düşük, demografik olarak stabil ve tedavi için iyi organize edilmiş bir sistemi olan ülkelerde direnç prevalansı düşük olma eğilimindedir. Tüberküloz ilaçlarının temin edilemediği, sağlık kaynakları sınırlı olan yoksul ülkelerde yüksek tüberküloz oranlarına karşın ilaç direnci prevalansı düşüktür. Geriye kalan ülkelerde de tüberküloz oranları yüksek, sağlık hizmetleri ve ilaçlar düzenli şekilde sağlanmakta ancak, sağlık sistemine ait düzenlemeler kötüdür. İlaç direnci bu gibi ülkelerde %30-50 arasında yer alırken, ÇİDT olgu sayısı yükselmektedir (17). 1985-1994 yılları arasında yapılan çeşitli ilaç direnç tarama çalışmaları gözden geçirildiğinde aşağıdaki oranlar elde edilmiştir:

<u>Primer Direnç</u>	<u>Aralık</u>	<u>Ortalama değer</u>
INH	%0-16.9	%4.1
SM	%0.1-24.5	%3.5
RİF	%0-3.0	%0.2
EMB	%0-4.2	%0.1

<u>Edinsel Direnç</u>	<u>Aralık</u>	<u>Ortalama değer</u>
INH	%4-53.7	%10.6
SM	%0-19.4	%4.9
RİF	%0-14.5	%2.4
EMB	%0-13.7	%1.8

ÇİDT oranları, Nepal'de %48, Hindistan'da %33.8, Bolivya'da %15.3, Kore'de %14.5 olarak rapor edilmiştir (17).

Dünyadan bir örnek olarak ABD’de Direnç Paternleri:

ABD’de 1985 yılına kadar tüberküloz olgu sayısı azalma eğiliminde iken, 1985’ten sonra olgu sayısında artış başlamış ve 1985’den 1991’e kadar %18 oranında artış olmuştur. Tüberküloz’un endemik olduğu bölgelerden göçlerin artması, evsizlik, fakirlik ve HIV epidemisi bu artışa katkıda bulunmuştur. Artan tüberküloz insidansının yanı sıra, ÇİDT ikinci bir problem olarak ortaya çıkmıştır (24). İlaç direncinde 1991’de başlayan çarpıcı artışa bakılarak, CDC 1993 yılında ilaç direnci için ulusal tarama programı başlatmıştır. 1997’de yayınlanan sonuçlara göre:

*ÇİDT insidansı %2.8’den %1.4’e düşmüştür

*Tüberküloz tedavi öyküsünün bulunması ile ilaç direnci arasında kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir.

*Yabancı ülke doğumlu hastalar daha fazla dirençli suş barındırdıkları ve özellikle de INH ve SM’e dirençli suş taşıdıkları anlaşılmıştır. Yüksek riskli ülkeler arasında Vietnam, Meksika, Filipinler, Güney Kore, Çin, Haiti ve Hindistan yer almıştır.

*Hem ABD hem de yabancı doğumlu HIV ile enfekte kişiler, daha büyük olasılıkla ilaca dirençli suşlarla enfekte olmaktadır.

*Genç kişilerde yaşlılardan daha fazla ilaca dirençli hastalık riski bulunmaktadır.

*Toplam ÇİDT olgularının %30’u New York kentinde yaşamaktadır.

HIV enfeksiyonu olan kişilerde ilaca dirençli tüberküloz görülme olasılığı 1993-1996 döneminde devam etmiştir. Hem yerli hem de yabancı doğumlularda bu bağlantı bulunmuştur. Ancak ABD doğumlularda, HIV’in yarattığı bağıl risk en güçlü şekilde RİF direnci ve ÇİDT’de görülmüştür. HIV(+) ve HIV(-)’lerde RİF direnci sırasıyla %2.6 ve %0.3; ÇİDT ise sırasıyla %6.4 ve %1.4’tür (17).

İLAÇ DİRENCİ İLE İLGİLİ KÜRESEL YAKLAŞIMLAR

İlaç direnci bilindiği gibi dünya üzerindeki tüberküloz kontrol programları için potansiyel bir tehdit oluşturmaktadır. Dünya çapında tüberküloz ilaç direncinin ne boyutta olduğu tam olarak bilinmemektedir. 1994 yılında DSÖ ve IUATLD, tüberküloz ilaçlarına karşı direncin tespit edilmesine yönelik küresel bir proje başlatmıştır. Bu projenin amacı; standart metotlarla, ülkeler arasında tüberküloz ilaç direnç prevalansını tespit edecek bir bilgi ağı oluşturmaktır. 1994-1997 yılları arasında, beş kıtada 35 ülke veya bölgeden gelen ilaç direncine ait veriler derlenmiştir. 32 ülkeden primer ilaç direnci prevalansı, 25 ülkeden de edinsel ilaç direnci prevalansı bildirilmiştir. Majör dört ilaçtan herhangi birine direnç

prevalansı örneğin Çek Cumhuriyeti'nde %2.0, Dominik Cumhuriyeti'nde % 40.6 , ortalama %9.9 olarak bildirilmiştir. Ortalama direnç prevalansı, INH (%7.3) ve SM (%6.5) için RİF (%1.8) ve ETB (%1.0) 'e göre daha yüksek, dört majör ilaç direnci ise ortalama %0.2 olarak bildirilmiştir. Primer çok ilaca direnç, Kenya hariç tüm ülkelerde araştırılmış ve ortalama %1.4 bulunmuştur. Genel olarak ilaç direnci, yeniden tedavi gören hastalarda yeni olgulara göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Dört majör ilaçtan herhangi birine direnç prevalansı, Yeni Zelanda'da %5.3, Rusya'nın Ivanova bölgesinde ise %100 ve ortalama %36 olarak bulunmuştur. Önceden tedavi gören hastalar arasında dört majör ilaca direnç prevalansı %4.4, ortalama edinsel ilaç direnci ise %13 olarak bildirilmiştir. Örneğin, Kenya'da %0 ,Litvanya'da %54.4. Dört ilaca kombine direnç prevalansı %0.6 olarak saptanmıştır. Çok ilaca direnç prevalansı ortalama %2.2 olup, örneğin %0 (Kenya) ile %22.1 (Litvanya) arasında değişmektedir. Özet olarak: En sık INH ve SM direnci görülmüş, ÇİDT prevalansı genel olarak fazla olmasa da, bazı ülkelerdeki yüksek prevalans dikkat çekici olmuştur. Estonya, Litvanya, Dominik Cumhuriyeti, Rusya'da Ivanova bölgesi ve Fildişi kıyıları yeni olgular arasında ÇİDT'un problem olduğu yerler olarak tespit edilmiş ve Amerika kıtasında Dominik Cumhuriyet'inde, yüksek oranda çok ilaca direnç tespit edilmiştir. Özellikle Arjantin'de, primer çok ilaca direnç oranlarının yüksek oluşu, HIV ile enfekte hastalar arasında salgınların görülmesi ile açıklanabilir. Afrika kıtasında, ilaç direnç oranları genellikle düşük bulunmuştur. Bu durum RİF'in geç kullanıma sunulması ve ilaçların piyasada serbestçe satılmamasına bağlanabilir. Batı Avrupa ülkelerinde, primer ÇİDT prevalansı %1'den düşük, Doğu Avrupa'da ise; özellikle eski Sovyet Cumhuriyetlerinde direnç oranlarının arttığı görülmüştür. Asya kıtasının bazı bölgelerinde, tüberküloz halen endemik olmaya devam etmektedir. Kore'de primer ÇİD oranları düşük iken, Hindistan'da tek başına dünyadaki ÇİDT olgularının üçte birinin bulunduğu görülmüştür (6).

1996-1999 yılları arasında ilaç dirençleri ile ilgili küresel raporun devamı yayınlanmıştır. 58 farklı coğrafik bölgenin 28'inden iki yıllık veriler toplanmıştır. Yeni olgular arasında en az bir tüberküloz ilacına direncin prevalansı, Uruguay'da %1.7, Estonya'da %36.9 bulunmuştur (ortalama %10.7). ÇİDT prevalansı 14 bölgede %0 iken, Estonya'da %14.1 olarak bulunmuştur (ortalama %1.0). Ayrıca ÇİDT prevalansı Çin'in Henan bölgesinde (%10.8), Litvanya'da (%9.0), Rusya'nın Ivanova bölgesinde (%9.0), Tomsk bölgesinde (%6.5) ve İran'da (%5.0) yüksek düzeylerde tespit edilmiştir. Tek ilaca direnç prevalansı, Çek Cumhuriyeti'nde %1.3 olarak görülürken, Sierra Leona'da %17.9 oranında görülmüştür. Dört ilaca da direnç %0 ile %8.5 arasında değişmekte olup, en yüksek oran Estonya'da tespit

edilmiştir. Daha önce tüberküloz tedavisi gören olgular arasında en az tek ilaca direnç prevalansı Finlandiya'da %0 iken, Uruguay'da %93.8 arasında olarak bildirilmiştir (ortalama %23.3). Daha önce tedavi gören olgular arasında ÇİDT prevalansı (4 bölge) %0 ile (İran) %48.2 arasında dağılmaktadır (ortalama %9.3). Tek ilaç direnci ortalama %11.3 iken, dört ilaca karşı ilaç direnci ortalama prevalansı %1.8 olarak tespit edilmiştir (25).

Üç yıllık veya daha uzun süre verileri sunulan ülkelerde, yeni olgular arasında herhangi bir ilaca karşı direnç prevalansında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Örneğin Estonya'da 1994 yılında %28.2 olan oran 1998'de %36.9'a, Danimarka'da 1995 yılında %9.9 olan oran 1998'de %13.1'e yükselmiştir. İki yıllık verileri bulunan ülkelerden olan Peru, Yeni Zelanda, Almanya gibi yerlerde ilaca dirençli tüberküloz prevalansında belirgin bir artış görülürken, İsviçre, İspanya gibi ülkelerde belirgin düşüş olmuştur. Her ne kadar Litvanya, Estonya ve Rusya'nın Ivanovo bölgesinde belirgin artış görülmese de, araştırmanın en son yılında yeni olgular arasında ÇİDT prevalansı yüksek bulunmuştur (%9 ya da daha fazla). Daha önce tedavi gören olgular arasında en az bir ilaca karşı direnç oranında artışa dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Küba, İngiltere, Galler, Peru ve Kore'de istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptanmıştır. Estonya'da daha önce tedavi gören olgular arasındaki ÇİDT prevalansında (1994) %19.9'den (1998) % 37.8'e artış olmuştur. Estonya'da tüm olgular arasında ÇİDT prevalansında (1994) %11.1'den (1998) %18.1'e yükselme olmuştur. ÇİDT doğu Avrupa ülkelerinde, özellikle Estonya, Litvanya, Rusya'da ciddi bir problem teşkil etmektedir. Dünyanın kalabalık nüfuslu ve yeni tespit edilen bölgelerinden olan İran ve Çin'de ÇİDT prevalansının yüksek olması, ilaca dirençli M.tb suşlarının yaratılmasının sadece belli bölgelere sınırlı olmadığını ortaya koymaktadır. Bosna, Şili, Küba, Çek Cumhuriyeti, Danimarka, Galler, İngiltere, Finlandiya, Fransa, Almanya, Nepal, Hollanda, Yeni Zelanda, Kuzey İrlanda, Kore, Peru, İskoçya, İspanya, İsveç, İsviçre, ve ABD'de yeni olgular arasında ÇİDT prevalansındaki artış belirgin değildir. Araştırmaya dahil edilen pek çok Afrika ülkesinde HIV insidansı yüksek olmasına rağmen, ÇİDT açısından ciddi bir durum olmadığı görülmüştür. Batı Avrupa ülkelerinde ÇİDT majör bir sağlık sorunu teşkil etmemektedir. Almanya, Danimarka gibi ülkelerde, yeni olgular arasında tek ilaç direnci prevalansında artış vardır. Göçmenler arasındaki yüksek ilaç direnç oranları, bu ülkelerdeki genel direnç prevalansını etkilemiştir. Çin ve Hindistanın, 8 milyonluk tüberküloz insidansının 3.1 milyonunu oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bu bölgelerdeki yüksek ilaç direnç prevalansı direkt gözetim altında tedavi stratejisinin harekete geçirilmesini gerektirmektedir (25).

ÜLKEMİZDE TÜBERKÜLOZ İLAÇ DİRENCİNİN DURUMU

Ülkemizde 1987 yılından bu yana pulmoner tüberküloz, kısa süreli tedavi rejimleri kullanılarak tedavi edilmektedir(26). Her ne kadar ülkemizdeki ilaç direnci durumunu gösteren ulusal boyutta bir araştırma geçmişte yapılmamış olsa da , bazı hastanelerde yapılmış olan çalışmalar bulunmaktadır.1992 yılında Süreyyapaşa Göğüs hastalıkları hastanesinde yapılan ve eski ve yeni olguları kapsayan çalışmada; tüberküloz ilaçlarına direnç %35.5 oranında saptanmış olup, tek ilaca direnç %17.2, iki ilaca direnç %11.6, üç ilaca direnç %3.9 ve dört ilaca direnç %2.8 olarak tespit edilmiştir. Tek ilaca direnç en çok %64.5 ile SM'e karşı görülürken, RİF %20.7, INH %12.6 ve ETB %2.2 şeklinde direnç oranları görülmüştür. İnisiyal ilaç direnci %26.6 olguda tespit edilirken, SM %20.6 ile en sık inisiyal direncin görüldüğü ilaç olmuştur. RİF, İNH ve ETB'a karşı inisiyal direnç oranları sırasıyla %10.8, %5.1 ve %4.2 idi. Edinsel direnç oranı %53.4 olup ilaçlara göre dağılımı; RİF %36.2, SM %31.9, INH %30, ETB %11.2 olarak tespit edilmiştir. İlaç direncini yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında, inisiyal ilaç direncinin genç erişkinlerde daha fazla olduğu, en yüksek direnç oranlarının 10-20 yaş grubu ile 60 yaş ve üstünde olduğu anlaşılmıştır. 60 yaş ve üstünde inisiyal direnç oranının yüksek olmasının nedeni, bu yaş grubunda reaktivasyon hastalığının daha sık görülmesine bağlanmıştır (26).

Ocak-Aralık 1999'da İstanbul'daki 24 verem savaş dispanserinde yapılan ilaç direnci çalışmasında, eski ve yeni olgular incelenerek İstanbul için direnç oranları tespit edilmiştir. Yeni olgular arasında en az bir ilaç için direnç oranı %19.9, eski olgular arasında %40.4 olarak bulunmuştur. Eski olgular için en az iki ilaca direnç %26.6 olguda bulunurken, ÇİDT oranı %18.5 olarak tespit edilmiştir (27).

ÇİDT TEDAVİSİNDE TEMEL PRENSİPLER

ÇİDT, ulusal tüberküloz kontrol programlarının tam olarak uygulanmadığı ya da kontrol programı dışında hastaların yetersiz tedavi edildiği bölgelerde ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple ÇİDT'lu olgular, bu konu üzerine özelleşmiş merkezlerde ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (8). Bu merkezlerde ÇİDT tanısı, tedavisi, ve takibi için bazı uygun koşullar sağlanmalıdır:

ÖZELLEŞMİŞ MERKEZ

ÇİDT olguları, öncelikli halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmelidir ve iyi planlanmış düzenli bir tedavi için vakit kaybetmeden özel bir merkeze sevk edilmelidir. ÇİDT'un tedavisi için ikinci sıra yedek ilaçlar kullanılmalıdır. Bu ilaçlar birinci sıra ilaçlara göre daha pahalı, daha az etkin ve daha çok yan etkileri olan ilaçlardır. Bu sebeple ilaçlar sadece özelleşmiş merkezlerde bulundurulmalı ve serbestçe piyasada satılmamalıdır (8, 17). ÇİDT tedavisi özel merkezlerde, hastaların uzun süre yatmaları sağlanarak, doğrudan gözetim altında, deneyimli uzmanlarca yapılmalıdır. Gelişmiş mikrobiyoloji laboratuvarı, biyokimya laboratuvarı, cerrahi tedavi için göğüs cerrahisi kliniği, görüntüleme ve bronkoskopi olanaklarının bulunduğu bir merkez bu hasta grubu için vazgeçilmezdir (19).

UYGUN TEDAVİ REJİMİNİN DÜZENLENMESİ

Her bir hastaya uygun tedavi rejimini düzenlemek deneyim ve beceri ister. Gerekli zaman ayırarak ve sabırla hastanın daha önce hangi rejimleri kullandığı, hastanın verilen ilaçları kullanıp kullanmadığı ve kullandıysa ne kadar süre kullandığı, her bir tedavi rejimi sırasında kaydedilen yayma ya da kültür pozitifliği ile ilaç duyarlılık testleri sonuçları sorgulanmalıdır. Klinik ve radyolojik düzelme ya da kötüleşme daha az güvenilir olup hasta, bakteriyolojik sonuçlarla birlikte değerlendirilmelidir (8).

GÜVENİLİR DUYARLILIK TESTLERİ

Özelleşmiş merkezin hem kültür hem de ilaç duyarlılık çalışmalarını yapmak üzere laboratuvar imkanları olmalıdır. Yapılan ilaç duyarlılık testleri belli aralıklarla başka bir referans laboratuvarı tarafından kontrol edilmelidir (8). Laboratuvar yöntemlerinin zaman alması ve her zaman da doğru sonuçlar vermemesi çok önemli bir sorundur. Toman ABD'de standartları yüksek laboratuvarlarda bile % 25 yanlış sonuç alındığını vurgulamaktadır (15).

İLAÇ KAYNAKLARININ SAĞLANMASI

ÇİDT'un tedavisinde özelleşmiş merkezin pahalı ikinci sıra ilaçları, her bir hastanın tedavisi tamamlanana kadar temin edecek kaynaklara sahip olması gereklidir (8).

ÇİDT TANISI

ÇİDT şüphesi; laboratuardan gelen ilaç duyarlılık raporlarında en azından INH ve RİF'e direnç bulunduğunun belirtilmesi ve DSÖ retreatment (yeniden tedavi) rejimiyle yani 8 ay

boyunca INH+RİF+ETB, ilk 3 ay PZA ve ilk 2 ay SM ilavesiyle direkt gözetim altında tedavi edilen bir hastada tedavi sonunda yaymanın halen pozitif olması halinde oluşur. Başarısızlık kararı, bakteriyolojik olmalıdır (8).Tedavi başarısızlığı ; DSÖ tarafından önerilen ve direkt gözetim altında verilen RİF ve INH içeren yeniden tedavi rejimi ile tedavi sonunda yaymanın pozitif hale gelmesi ya da yaymanın pozitif devam etmesi şeklinde tanımlanır. Hastanın tüm ilaç dozlarını eksiksiz aldığından emin olunmalı ve ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır (28). İkinci sıra ilaçlarla tedaviye geçmeden önce yayma pozitifliğinin devamlı olması şartı aranmalıdır. Yayma pozitifliğinin devamlı olması; retreatment rejimiyle tedavi başarısızlığı gösteren ve birer hafta arayla en az üç kez alınan yaymanın pozitif bulunması şeklinde tanımlanır (28).

Tedavi başarısızlığı ya da çok ilaca dirençli tüberküloz kararı verirken dikkat edilmesi gereken noktalar şöyle özetlenebilir:

- Hasta 2-3 aylık retreatment rejimine rağmen halen yayma pozitif devam ediyorsa, öncelikle hastanın ilaçlarını düzenli alıp almadığı sorgulanmalıdır. Başarısızlığın en sık rastlanan nedeni ilaçların düzensiz alınmasıdır. Ancak yaygın hastalığı olan bazı olgularda yaymanın negatifleşmesi için daha uzun süreye ihtiyaç vardır; bu sebeple hastanın klinik ve radyolojik olarak düzeldiğine, yaymadaki basil sayısının azaldığına dair kanıtlar varsa tedaviyi değiştirmek üzere acele edilmemelidir. 2-3. aylarda yayma negatif kültür pozitif ise, bu durum yayma negatifleşmesi öncesindeki aşama olabilir(8).
- Yayma pozitifliğinin 5-6. ayda da devam etmesi tedavi başarısızlığı ihtimaline daha çok işaret eder. Hastanın ilaçlarını eksiksiz ve düzenli aldığından emin olunursa, basillerin tedavide yer alan ilaçların hepsine dirençli olma ihtimali artar. Yayma pozitifliği, tekrarlanan yayma ve kültürlerle test edilerek, mümkünse 4-5. aylardaki pozitif kültürlerden ilaç duyarlılık testlerini göndermek doğru olur (8).
- İlaç duyarlılık testlerini, her zaman olduğu gibi kabul etmek doğru olmaz. Laboratuvarlar arası farklılıklar bulunup, testlerin güvenilirliği aynı olmayabilir. Klinik kanıtlar, yayma durumundaki değişim ilaca duyarlılık testleriyle örtüşmüyorsa, bu durum bakteriyolog ile tartışılmalı ve hastanın durumuna yönelik kanıtlarla tedavi değişikliği kararı verilmelidir (8).
- Radyolojik kötüleşme tedavi başarısızlığının bir belirtisi olabileceği gibi, araya giren pnömoni, pulmoner emboli gibi başka klinik durumların da habercisi olabilir. Birkaç

hafta sonra tekrarlanacak akciğer filmi ile bu durum anlaşılabilir. Belirgin radyolojik kötüleşme bakteriyolojik kanıt ile desteklenmediği sürece tüberkülozun seyrine bağlanmamalıdır (8).

- Klinik kötüleşme en az güvenilen başarısızlık kriteridir. Radyolojik ya da bakteriyolojik kötüleşme ile desteklenmediği sürece klinik bozulma, tüberküloz dışı bir çok nedene bağlı olabilir (8).

ÇİDT TEDAVİSİNDE UYGUN İLAÇ REJİMİNİN BELİRLENMESİ

ÇİDT olgularının tedavisinde, DSÖ retreatment rejimi ile başarısız olup, ulusal tedavi programı dışında düzensiz birçok ilaç kullanmaları nedeniyle, birinci sıra ilaçların dışında tedavide bazı ikinci sıra ilaçlar gerekecektir. Söz konusu ilaçlar birinci sıra ilaçlara göre daha az etkili, daha çok yan etkilere sahip ve daha pahalı ilaçlardır. Tedavi başlamadan önce hastaya durumu hakkında ayrıntılı açıklamalar yapılarak, bu zorlu ve uzun tedavinin iyileşmek için son şansı olduğu, bir takım yan etkilere katlanması gerektiği, tedavi süresince verilecek her bir ilaç dozunun direkt gözetim altında olması gerektiği konusunda uyarılmalı ve tedavi boyunca gerekli psikolojik destek sağlanmalıdır (8).

ÇİDT için bir tedavi rejimi belirlerken, yedek olarak ilaç saklanmamalıdır. Hasta zaten daha önceki savaşları kaybetmiş; bu onun kazanması gereken en son savaştır. Bu yüzden hastanın basillerinin hangi ilaçlara halen duyarlı olduğu belirlenmelidir. İlk başta hastanın daha önce hiç kullanmadığı ilaçları belirleyip, rejimin basillerin daha hassas olduğu varsayılan bu ilaçlarla oluşturulması uygun olur (8). Bu amaçla hastalardan, eski tedavi rejimlerine yönelik ayrıntılı ilaç öyküsü alınması gereklidir (7).

Basillerin bazı birinci sıra ilaçlara duyarlı olduğu düşünülüyorsa, bu ilacı ya da ilaçları rejime eklemek uygun olabilir; ancak bu ilaçların aktivitesine güvenip direnç gelişimini önleyeceği düşünülmemelidir. İlaç duyarlılık test sonuçları, bu ilaçların dirençli olduğunu gösterirse, rejime yeni eklenen ilaçları korumada başarısız olunabilir. Eğer basillerin bu ilaçlara duyarlı olduğu görülürse, hastada bazı yan etkilere yol açan zayıf etkili ikinci sıra bir ilaç test sonuçları da göz önünde bulundurularak rejimden çekilebilir (8).

Başlangıç tedavisi en az üç, tercihen dört ya da beş ilaçtan oluşmalıdır. İlaçlardan biri parenteral ilaçlardan seçilirken, PZA daha önce kullanılmış olmasına rağmen direnç gelişme olasılığı düşük olduğundan kombinasyonda yer alabilir (8). Başlangıç tedavisinin en az dört, gerekirse altı ya da yedi ilaçtan oluşabileceği de belirtilmektedir (7, 28). İlaç sayısı; hastalığın yaygınlığı, ilaçların etkinliklerine göre değişebilir. Tedavi hastane koşullarında

başlatılmalıdır, böylelikle ilaç yan etkilerinden kaynaklanan sorunlara zamanında müdahale edilebilir. (7). Başlangıçta küçük ilaç dozları ile tedaviye başlanmalı, 3-10 gün içinde planlanan tedavi dozuna ulaşılmalıdır. Böylelikle tedavi başlangıcında oluşabilecek ilaç intoleransı önlenmiş olur. İlaç dozları ve ilaçların verilme zamanı her hastaya göre ayarlanmalı, hastanın kilosu göz önüne alınarak düzenlenmelidir, böylece en az yan etkilerle maksimum ilaç serum düzeylerine erişilmesi sağlanmış olur (7). Toplam tedavi süresi zayıf etkili ilaçlardan oluşan kombinasyonlar nedeniyle kültür negatifliği sağlandıktan sonra 18-24 ay olmalıdır (8,28). Özellikle birinci sıra ilaçların bir çoğuna dirençli olan olgularda tedavi süresi mutlaka kültür negatifleşmesinden sonra 24 ay olmalıdır. Tedavi süresinin bu kadar uzun olması, tedavi erken sonlandırıldığında relaps riskinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Parenteral olarak kullanılan ilaçlar da kültür negatifleştikten 4-6 ay sonra kesilebileceği belirtilmektedir (7). Ancak DSÖ'nün ÇİDT tedavi kılavuzunda, parenteral ilaçların kültür negatifleşmesini takiben 3 ay sonra kesilebileceği de söylenmektedir (8).

ÇİDT TEDAVİSİNDE KULLANILAN İKİNCİ SIRA İLAÇLAR

ÇİDT, klinik ve laboratuvar destekli olarak kanıtlandıktan sonra uygun ikinci sıra ilaçlar ile tedaviye başlanır. Bu ilaçlar birinci sıra ilaçlara göre daha az etkili, daha çok yan etkileri bulunan ve daha pahalı ilaçlardır. Gelir düzeyi düşük ülkelerde, bu ilaçlar ulusal programlarda rutin olarak bulunmazlar. Ancak ÇİDT'un dünya üzerinde giderek yaygın hale gelmesi, söz konusu ilaçların daha yaygın kullanımını gündeme getirmiştir (29).

İkinci sıra anti-tüberküloz ilaçları çeşitli sınıflara ayırarak incelemek mümkündür :

- AMİNOGLİKOZİDLER: Kanamisin, Amikasin, Kapreomisin
- TİOAMİDLER: Etionamid, Protionamid
- FLOROKİNOLONLAR: Siprofloksasin, Ofloksasin, Levofloksasin
- SİKLOSERİN (TERİZİDON): Sikloserin
- PARA-AMİNOSALİSİLİK ASİT : PAS
- DİĞERLERİ: Rifabutin, Klofazimin

Ayrıca ikinci sıra ilaçları aktivitelerine göre 2 grupta inceleyebiliriz:

1. ***Bakterisidal Etkili İlaçlar:*** Aminoglikozidler, Tioamidler, Florokinolonlar
2. ***Bakteriostatik Etkili İlaçlar:*** Sikloserin, PAS

AMİNOGLİKOZİDLER:

Kanamisin ve Amikasin: Streptomices adında bir mantardan elde edilen bakterisidal etkili ajanlardır. Her ikisinin de M.tb'e in vitro ve in vivo etkileri aynıdır. SM'e dirençli basiller üzerinde bakterisidal etkileri önemlidir. Kanamisin ve Amikasin arasında çapraz direnç bulunur. Kanamisin'e direnç Amikasin'e tam direncin gelişmesine neden olur. Kanamisin ve Amikasin'e direnç SM direncine de yol açar. Kanamisin en ucuz, Amikasin ise daha pahalı ilaçlardır.

Optimal ilaç dozu 15mg/kg/gün olup, genellikle 750mg-1g/gün şeklinde haftada 5 gün, derin intramüsküler (I.M) enjeksiyonla uygulanır. Enjeksiyon bölgesinin değiştirilmesi ile lokal ağrı ve rahatsızlık önlenir.

Ototoksisite, doz ilişkili olarak nefrotoksisite, işitme kaybı, baş dönmesi, kulak çınlaması yan etkiler arasında yer alır. Özellikle renal yetmezlikli hastalarda ilaç birikimini ve toksik etkilerini önlemek için doz azaltılmalı ve ilaç dozları arasındaki süre de uzatılmalıdır. Böyle hastalarda renal fonksiyon testleri düzenli şekilde takip edilmelidir. Gebelerde kullanılması sakıncalıdır (7, 8, 28).

İşitme kaybına yol açtığından tedavi başında ve belli aralıklarla odyometrik inceleme yapılması önerilir.

Kapreomisin: Streptomices capreolus mantarından üretilen, bakterisidal etkili ajandır. Bakterisidal etkisi SM, Kanamisin ve Amikasin'e dirençli basillere karşı çok değerlidir. Diğer Aminoglikozidlerle aralarında çapraz direnç bulunmaz.

Kullanım dozu 1g/gün I.M 20 mg/kg dozunu aşmayacak şekilde haftada 5 gün uygulanmalıdır.

Yan etkiler benzer şekilde kulak çınlaması, baş dönmesidir. Renal hasar artan üre ve kreatinin düzeyleri ile olur. Ototoksisite, nefrotoksisite doz bağımlıdır. Ayrıca hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnesemi görülebilir. Genel kutanöz reaksiyonlar ve hepatit ender olarak görülür.

İşitme sorunu olan ve renal bozukluğu bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. Tedavi sırasında serum üre ve elektrolitleri takip edilmelidir. Gebelikte kontraendike olup, çocuklara uygulanması önerilmez (7, 8, 28).

TİOAMİDLER:

Etionamid ve Protionamid bakterisidal etkili, aynı aktif maddenin iki formudur. Protionamid, Etionamid'e göre daha iyi tolere edilebilir. Kimyasal yapıları tioasetazona

benzemektedir. Tioasetazon ile Tioamidle arasında çapraz direnç bulunur; doğal olarak tioastazona dirençli suşlar tioamidlere duyarlı olabilir, Tioamidlere dirençli suşlar olguların %70'inden fazlasında Tioasetazona dirençlidirler. Etionamid Protionamid'e tam olarak çapraz direnç gösterir.

RİF öncesi dönemde Tioamidler INH ve SM'e dirençli hastaların tedavisinde kullanılırdı. Etionamid, karaciğerde metabolize edilip, böbrek yoluyla atılır. Her iki ilaç da oral yolla alınır. Maksimum optimum doz 15-20 mg/kg/gün ya da 1 g/gün şeklindedir. Günlük dozu 500-1000 mg arasında değişir. Genelde 50 kg altında olanlara 500 mg/gün, 50 kg'ın üzerinde olanlara 750 mg/gün dozunda verilir. Direkt gözetim altında tedavi uygulanıyorsa sabah 250mg, 10-12 saat sonra 500mg daha verilebilir. Başlangıçta küçük dozlarla başlayıp sonra doz arttırılarak maksimum tolere edilebilen doza hale çıkılabilir.

Protionamid Etionamid'e göre daha iyi tolere edilir, ama her ikisinin yan etkileri aynıdır. Epigastrik ağrı, bulantı, kusma, iştahsızlık, metallik tat, sık gaz çıkarma, fazla salivasyon en sık görülen yan etkilerdir. Hallüsinasyonlar ve depresyon gibi psikotik reaksiyonlar olabilir. Hipoglisemi ender rastlanan ancak tehlikeli bir yan etkidir. Hepatit %10 olguda görülebilir, ancak ender olarak ciddi seyreder. Major karaciğer hasarı olursa sarılık, uzamış transaminaz yüksekliği (6-8 hafta) olabilir; böyle durumda ilaçlara ara verilmelidir. Çok ender rastlanan diğer yan etkileri; jinekomasti, impotens, akne, menstürel düzensizlik, baş ağrısı ve periferik nöropati yapabilir.

Bu ilaç diabetiklere, alkoliklere, karaciğer hastalığı ve mental bozukluğu olanlara verildiğinde çok dikkatli olunmalıdır (7, 8, 28).

FLOROKİNOLONLAR:

Ofloksasin ve Siprofloksasin, bakterisidal etkili, M.tb'in DNA-giraz enzimini bloke eden ilaçlardır. Ofloksasin'in farmakokinetiği Siprofloksasin'e göre daha iyidir. Diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında etkilidirler. Ofloksasin ve Siprofloksasin, tüm florokinolonlar için çapraz direnç oluştururlar. Başka ilaç grupları ile çapraz direnç durumu bulunmaz. Levofloksasin, bu grubun ileride tercih edilen ilacı olabilir ancak şu an bu ilaç hakkındaki bilimsel çalışmalar diğer iki ilaç için yapılanlar kadar fazla değildir.

Florokinolonlar oral yolla alınır. Ofloksasin için günlük doz 600-800mg iken, Siprofloksasin için 1000-1500 mg civarındadır. Tek doz şeklinde verilebileceği gibi, 12 saat arayla bölünmüş dozlar halinde de verilebilir (8, 28). Uykudan önce verilen florokinolonlar kabuslara yol açabileceğinden genellikle sabah saatlerinde verilmesi tercih edilir (17).

Yan etkiler genellikle gastrointestinal sisteme ait olup, iştahsızlık, bulantı, kusma şeklindedir. Santral sinir sistemine ait etkiler; baş ağrısı, sersemlik, ruhsal durumda değişiklikler ve nadiren konvülziyondur. İlaç etkileşimleri nedeniyle antiasitler, demir, magnesium, alüminyum içeren ilaçlar ile sukralfatla birlikte kullanılması sakıncalıdır, çünkü bu ilaçlar florokinolonların emilimini etkilerler.

Gebelerde ve gelişme çağındaki çocuklarda bu ilaçların kullanılması önerilmez; çünkü kıkırdak gelişimini bozdukları için büyüme ile ilgili problemlere yol açarlar (8, 28).

SİKLOSERİN (TERİZİDON) :

Sikloserin, bakteriostatik etkili bir ilaçtır. **Terizidon**, iki Sikloserin molekülünün birleşiminden oluşmaktadır. M.tb'in hücre duvarı sentezini bozar. Diğer ilaçlarla çapraz direnç göstermez. RİF öncesi dönemde Sikloserin, Etionamid'e direnç gelişimini önlemede etkiliydi. Günümüzde ise diğer rezerv ilaçlara direnç gelişimini önlemek için kullanılmaktadır.

Sikloserin, oral yolla kullanılan bir ilaçtır, böbrek yoluyla vücuttan atılır. Maksimum günlük doz 15-20 mg/kg olup, Sikloserin 500-750 mg/gün, Terizidon 600 mg/gün şeklinde kullanılır. Hastaların ilaç yan etkilerini daha az yaşamaları için ilacı bölünmüş dozlarla almaları önerilmektedir. Örneğin; Sikloserin 250 mg sabah dozu, 500 mg akşam dozu ya da 12 saat sonra alınırken, Terizidon için 12 saat arayla 300 mg alınması önerilir.

En önemli yan etkileri nörolojik ve psikiyatrik olup; psikoz, konvülziyon, depresyon, konfüzyon, davranış bozukluğu, uykusuzluk, konuşma bozukluğu, ellerde titreme, baş dönmesi şeklinde olabilir. En tehlikeli durum ise intihar düşüncesinin olması olup, hastanın ruh halinin yakından takip edilmesi önerilir. Ender olarak jeneralize hipersensitivite reaksiyonu ya da hepatit görülebilir.

Sikloserin kullanan hastalarda santral sinir sistemi reaksiyonları açısından yakın takip çok önemlidir. Uykusuzluğu önlemek üzere küçük dozlar halinde trankilizanlar kullanılabilir. Piridoksin 50-100 mg/gün dozunda nörolojik etkileri önlemek üzere denenebilir, ancak bu etkinin ne derece değerli olduğu tam olarak bilinmemektedir. Sikloserin, epilepsi, akıl hastalığı ve alkolizm öyküsü bulunan hastalara verilmemelidir. Renal yetmezlikli hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır (8,28).

PAS:

PAS bakteristatik bir ilaç olup, birlikte kullanıldığı bakterisidal ilaçlara direnç gelişimini önlemede etkilidir. PAS, miktar olarak fazla ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle tolere edilmesi zor bir ilaçtır. Oral yolla alınır, karaciğerde asetilasyona uğrar ve böbrek yoluyla atılır.

Günlük kullanım dozu 150 mg/kg ya da 10-12g/gün şeklindedir. Önerilen veriliş tarzı 12 saat arayla iki bölünmüş doz şeklindedir. Kolay tolere edilemeyen bir ilaç olduğundan tedavi başlangıcında küçük dozlarla başlayıp, sonra tam doza çıkılması önerilir.

İştahsızlık, bulantı, kusma, diğerlerine göre daha az oranda olmak üzere ishal en sık görülen yan etkileri olup, cilt reaksiyonları, karaciğer bozulması ve hipokalemi de diğer yan etkileri arasındadır. Gereğinde ilaç dozunu azaltıp, şikayetler geçtikten sonra tekrar aynı doza çıkılabilir. Yüksek dozda uzun süre kullanımı hipotiroidizme ve guatra yol açabilir. İlaç kesildiğinde bu etkiler geri dönebilir.

PAS renal yetmezlikte kullanılmamalı, çünkü asidozu daha çok artırır. Eski tablet formları RİF'in emilimini bozabilir. Yeni preparatların böyle bir etkisi yoktur (8,28).

RİFABUTİN:

Rifamisin türevi olan **Rifabutin** daha çok çevrede bulunan M.avium türleri gibi mikobakterilere karşı daha hassas, daha küçük topluluklardaki M.tb türlerine de etki edebilen bir ilaçtır. Rifabutin %70'ten fazla oranda RİF ile çapraz direnç gösterir. Bu sebeple ÇİD tüberküloz tedavisinde diğer ilaçlar kadar yaygın kullanılmazlar. Rifabutin hepatik metabolizmayı etkiler, fakat antiretroviral ilaçların metabolizmasını etkilemez. Proteaz inhibitörleri ile etkileşimleri RİF' e göre daha azdır (29).

Oral yolla alınan ilacın günlük kullanım dozu 5 mg/kg, 150-300 mg/gün kadardır.

Yan etkiler RİF'inkilere benzer; döküntü, hepatit, ateş, trombositopeni, portakal renkli vücut sıvıları, artralji, uveit, lökopeni gibidir (8, 29). ÇİD tüberküloz tedavisinde Rifabutin kullanımı sınırlı olup, yapılan bazı çalışmalarda klinik etkilerinin sınırlı olduğu belirtilmiştir (7).

KLOFAZİMİN:

Klofazimin, anti-lepra ilaç olup, in vitro M.tb'e karşı etkisi bulunan bir ilaçtır, ancak klinik etkinliği tam olarak belirgin değildir (7). Bakteristatik etki gösteren ilaç mikobakterinin DNA transkripsiyonunu engeller.

Oral yolla alınan ilaç günde 200-300 mg dozunda kullanılır. Cilt renk değişikliği olursa doz 200 mg'a inilir. Yan etkileri: Cilt renginde değişme, gastrointestinal rahatsızlık, gözde kristal birikimine bağlı renk değişikliği, daha seyrek olarak fototoksisite, malabsorpsiyon ve ciddi karın ağrıları olabilir (8,28).

AMOKSİSİLİN-KLAVUNAT:

Amoksisilin-Klavunat, beta laktamaz inhibitörü bulunan bir beta laktam antibiyotikidir (28). İn vitro olarak M.tb'e karşı etkisi tespit edilmiştir, ama M.tb için minimum inhibitör konsantrasyonları çok yüksektir.ÇİD tüberküloz tedavisindeki etkinliği tartışmalı olup, tedavide başarı sağladığını söyleyenler de vardır (29).

Oral yolla alınan ilacın günlük kullanım dozu 2 g'dır. Yan etkileri; hipersensitivite reaksiyonları ve gastrointestinal bozukluklardır (29).

KLARİTROMİSİN:

Klaritromisin Eritromisin derivesi olup, M.avium komplekse karşı etkinliği bulunan bir ilaçtır (28). M.tb'e karşı in vitro etkinliği bulunmasına rağmen, basillerin çoğalmasını önleyecek ilaç miktarı insan serumu ve akciğer dokusunda ulaşılan düzeyin altında kalmaktadır. Bu sebeple ÇİDT tedavisinde yaygın şekilde kullanılmamaktadır.

Günlük dozu 1000mg kadar olup, karaciğerde metabolize edilir ve böbrek yoluyla atılır.

Yan etkileri; metalik tat, bulantı, kusma, iştahsızlıktır. Renal yetmezlikli olgularda doz ayarlaması yapılmalıdır (29).

ÇEŞİTLİ İLAÇ DİRENCİ PATERNLERİNE GÖRE TEDAVİ REJİMLERİNİN BELİRLENMESİ

ÇİDT tedavisi, konusunda özelleşmiş merkezlerde bile en iyi şartlarda ilaç duyarlılık testleri 2-4 ay içerisinde belli olmaktadır. Bazen sonuçlar kontaminasyon nedeniyle ya da transport sırasında gelişen problemler nedeniyle zamanında elde edilemeyebilir. ÇİDT kararı verildikten sonra zaman kaybetmeden tedaviye başlanması gerektiği için ilaç duyarlılık test sonuçları çıkmadan, hastanın ilaç öyküsüne göre tedaviye başlanabilir.

Önceden DSÖ'nün önerdiği retreatment rejimiyle başarısızlığa uğrayan olgularda, ilaç duyarlılık test sonuçları gelene kadar, ikinci sıra ilaçlardan daha önce hiç kullanılmamış olan en az üç tanesi;örneğin Kanamisin, Etionamid, Ofloksasin gibi ve PZA'dan oluşan bir rejim düzenlenebilir (tablo 3). Bakteriyolojik konversiyonu takiben (genellikle 3-4 ay sonra)

başlangıç duyarlılık testlerine ulaşamıyorsa, idame fazı 18 ay boyunca en iyi tolere edilebilen ve daha aktif olan iki ilaçla örneğin; Etionamid, Ofloksasin gibi, devam ettirilir (8).

BAŞLANGIÇ FAZI		İDAME FAZI	
İLAÇLAR	MİN. SÜRE (AY)	İLAÇLAR	MİN. SÜRE (AY)
AMİNOGLİKOZİD*	3	ETİONAMİD	18
ETİONAMİD	3	OFLOKSASİN	18
PZA	3		
OFLOKSASİN**	3		

* Kanamisin, Amikasin, kapreomisin

** Ofloksasin günlük dozu tolere edilemezse 800 mg'dan 400 mg'a inilir. Ofloksasin yoksa Sikloserin kullanılır.

Tablo 3: Duyarlılık testleri olmadan ikinci sıra ilaçlarla oluşturulabilecek rejim örnekleri (8)

İkinci sıra ilaçlarla tedaviye başlamadan önce ya da tedavinin başlangıç fazında ilaç duyarlılık test sonuçlarına ulaşırsa, test sonuçlarına göre çeşitli ilaç rejimleri oluşturulur. İNH ve RİF gibi en önemli iki ilaca karşı direncin bulunması, tedaviye en az 5 ilaçla başlamayı gerektirir Crafton'a göre değişik ilaç direnç paternlerinde seçilecek rejim örnekleri tablo 4'te yer almaktadır (8).

DİRENÇ	BAŞLANGIÇ FAZI		DEVAM FAZI	
	İLAÇLAR	MİN.SÜRE (AY)	İLAÇLAR	MİN.SÜRE (AY)
INH RİF SM	AMİNOGLİKOZİDLER* ETİONAMİD PZA OFLOKSASİN** ETB	3	ETİONAMİD OFLOKSASİN ETB	18
INH RİF SM ETB	AMİNOGLİKOZİDLER* ETİONAMİD PZA OFLOKSASİN** SİKLOSERİN*	3	ETİONAMİD OFLOKSASİN SİKLOSERİN	18

* Kanamisin, Amikasin, Kapreomisin **Ofi günlük dozu tolere edilemiyorsa 800 mg'dan 400 mg inilebilir.

*** Sikloserin yoksa ya da toksikse PAS kullanılır.

Tablo 4: ÇİDT tedavisinde ilaç duyarlılık test sonuçlarına göre seçilebilecek ikinci sıra ilaçlar (8).

Iseman'ın kesinleşmiş ya da şüpheli ilaç direnci olan hastalar için ilaç rejimi seçimi konusundaki önerileri tablo 5'te sunulmuştur (17).

DİRENÇ	ÖNERİLEN REJİM	TEDAVİ SÜRESİ	YORUMLAR
INH,RİF+/-SM	PZA, EMB, FKN**,AMK*	18-24 AY	CERRAHİ DÜŞÜN
INH,RİF, ETB +/- SM	PZA,FKN**,AMK*,2B	NEGATİFLEŞTİKTEN SONRA 24 AY	CERRAHİ DÜŞÜN
INH,RİF, ETB, PZA+/-SM	FKN**, AMK*, 3B	NEGATİFLEŞTİKTEN SONRA 24 AY	MÜMKÜNSE CERRAHİ

*Amikasin (AMK), Kanamisin ve SM'e direnç varsa, Kapreomisin kullanılabilir.

**FKN: Florokinolonlar; Ofloksasin, Siprofloksasin.

B: Seçilecek muhtemel ilaçlar arasında Etionamid, Sikloserin ya da PAS vardır. Potansiyel olarak kullanılabilir fakat yararı ispatlanmış ilaçlar arasında Klofazimin, Amoksisilin-Klavunat vardır. Klaritromisin ve Azitromisin'in aktif olma olasılığı muhtemel değildir.

Tablo 5: Çeşitli ilaç dirençleri bulunan hastalarda önerilen tedavi rejimleri (17).

TEDAVİYE YANITIN VE YAN ETKİLERİN İZLENMESİ

ÇİDT olan pek çok hastada ilaç direnci, hatalı ilaç kullanımı nedeniyle gelişir. Tedavisi uzun, zor ve kimi zaman tedavi edilemez olan tüberküloz şekliyle karşılaşan hastaların uyum sorunu daha da artmakta, bir çok hasta disiplinsiz tavırlarını sürdürmektedir. Bu nedenle ilaç içirilmesi konusunda sıkı takip ve gözlem gereği doğmaktadır. Tüm ilaçların her dozu direkt gözetim altında verilmeli, hastanın her bir ilaç dozunu yuttuğundan emin olunmalıdır. Taburculuğa yakın tarihlerde hastaların ilaç dozlarını, uygun zamanlarda hemşire odasına gelip ilaçları adı ve dozu ile istemesi sağlanarak gerekli eğitim verilmelidir (17).

ÇİDT'lu olgular, tedavi süresi boyunca balgam yayma, kültür ve akciğer grafikleri ile takip edilirler. Tedavinin başlangıç döneminde bazal mikobakteri yükünü tespit etmek için haftalık yaymalar, kantitatif kültür alınmalıdır. Bakteriyolojik olarak yayma sonuçlarındaki düzelme tedaviye yanıtın temel göstergesidir, ancak öksürük, balgam, ateş ve kilo kaybında azalma da düzelmenin indirekt bulgularıdır. Akciğer filmindeki düzelme, diğerlerinin gerisinde gelir (7). ÇİDT'da genellikle bakteriyolojik ve klinik göstergeler ilaca duyarlı hastalıkta olduğu gibi

hızla iyileşmemekle beraber, yanıt verecek hastaların çoğunun tedaviye başladıktan sonra 3-6 hafta içinde göstergelerinde iyileşme görülmeye başlanmaktadır (17).

ÇİDT tedavisi için ikinci sıra, toksik etkileri bulunan ilaçları kullanan hastalarda periyodik değerlendirme gerekmektedir. Örneğin; aminoglikozidler oto-vestibüler ya da nefrotoksisite için belirgin risk oluşturmaktadır. Ototoksisite yönünden periyodik odimetrik inceleme yapılabilir. Sikloserin konfüzyon, düşünce bozukluğu, intihar düşünceleri, psikoz ve nöbetlere neden olabilir. Diğer ilaçlar da hematolojik bozukluk, hepatotoksisite ya da aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açarak risk oluşturabilirler (17). Bu nedenle belli aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri ve kan sayımının tekrarlanması fayda vardır.

ÇİDT TEDAVİSİNDE REZEKSİYONEL CERRAHİNİN YERİ

Tüberkülozda cerrahi tedavi 19. yüzyıldan beri uygulanmış, ancak kemoterapi döneminin başlamasıyla ilaç tedavisinin daha etkili bir tedavi şekli olduğu anlaşılmış ve cerrahi daha seyrek kullanılır olmuştur. Son 30-40 yıl içinde birinci sıra ilaçlara direnç gelişmesi ile dirençli basilleri olan hastalar için cerrahi rezeksiyon yardımcı bir tedavi olarak yeniden gündeme gelmiştir (30). National Jewish merkezinde 1970 ve 1980'li yıllarda ÇİDT için rezeksiyon cerrahisi seyrek olarak uygulanmış; 1973-1982 yılları arasında cerrahi uygulanan olgu oranı %5 civarında olmuştur (17). ÇİDT tedavisinde cerrahi, adjuvan bir tedavi şekli olmalıdır. İseman, medikal ve cerrahi tedavi kombinasyonu ile uzun dönemde yüksek oranda yayma negatifleşme oranlarına ulaşılacağını belirtmiştir (30). ÇİDT'da cerrahiyi düşündüren en önemli endikasyon yaygın direnç oranları nedeniyle tedavi başarısızlığı ya da nüks olasılığının artmış olmasıdır. Diğer koşullar ise: hastalığın radyolojik olarak rezeke edilebilecek kadar lokalize olması, böylece post-op kardiyopulmoner kapasite yaşamı idame ettirmeye yetecek düzeyde olsun ve operasyon sonrası bronş güdüğünün iyileşmesini sağlayacak, basil yükünü azaltacak kadar yeterli ilacın bulunmasıdır (17,30). Kontraendikasyonlar arasında; yaygın bilateral hastalık vardır. Antimikobakteriyal kontrol belli düzeyde sağlanmadan rezeksiyon, bronş ya da göğüs duvarı insizyon yerinin açılması riskini artırır (17).

Cerrahi öncesi hastayı solunum fonksiyonları açısından değerlendirmek için spirometri, arter kan gazı, kantitatif perfüzyon sintigrafisi, hastalığın yaygınlığı ve yerleşimi açısından ayrıntılı incelemek üzere bilgisayarlı akciğer tomografisi ve ardışık yayma ve kültür çalışmaları yapılmalıdır (30). Endobronşiyal sistemi değerlendirmek ve cerrahi sınırdan mokoza biyopsisi yapmak üzere fiberoptik bronkoskopi de yapılabilir. ÇİDT cerrahisi oldukça riskli ve zor

olmaktadır. Ölüm ile sonuçlanabilen post-op komplikasyonlar olabilir. Majör komplikasyonlar arasında: Postpnömonektomi non-kardiojenik akciğer ödemi, bronkoplevral fistül (%2'den az) yer alır. Sınırlı solunum rezervi nedeniyle post-op yardımcı ventilasyon ya da yeniden entübasyon ihtiyacı olabilir. Seyrek olarak da geri kalan akciğerin yeterince genişleyememesi ve mediasteninin yer değiştirmesi, diyafragmanın yükselmesi gerçekleşemediğinden kronik boşluk sorunu olabilir. Bu nedenle yeniden şekil vermek amacıyla torakoplasti gereksinimi doğabilir (17).

Ölümcül ve ciddi komplikasyonları önlemek için cerrahinin, basil popülasyonu mümkün olan en düşük düzeye indiğinde yapılması önerilir. Eğer ilaç rejimi yeterli değilse, cerrahi için en uygun zaman 2 aylık ilaç tedavisini takiben olacaktır (8). Operasyon ne kadar erken yapılırsa, daha çok akciğer parenkimi korunmuş olur; ancak ciddi komplikasyonları önlemek için yeterli ilaç tedavisi yapılmış olmalıdır (31). Operasyon sonrasında da planlanan süre kadar ilaç tedavisi devam ettirilmelidir. Sonuç olarak yaygın ilaç direnci ile sınırlı hastalığı olan seçilmiş olgularda rezeksiyon cerrahisi ile yüz güldürücü sonuçlar alınabilir (30).

ÇİDT'ü ÖNLEMEK İÇİN ALINMASI GEREKEN ÖNLEMLER

ÇİDT insan tarafından yaratılmış, tüberküloz kontrolü için son derece önemli bir tehdit unsuru oluşturmaktadır (32). Bazı ülkelerde ÇİDT, ulusal tedavi programları uygulanmadan önce ya da ulusal programlar dışında yetersiz tedavi verilmesi sonucu ortaya çıkmıştır. ÇİDT , her zaman bir medikal yanlışın sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Standart bir tüberküloz tedavisi düzenli şekilde başlanır ve takip edilirse, çoklu ilaç direnci ortaya çıkmayacaktır (8).

ÇİDT'ü önlemenin en iyi yolu yayma pozitif yeni pulmoner tüberkülozlu tüm olgulara dört majör ilaçtan oluşan (INH,RİF,PZA,ETB) kısa süreli tedavi rejimlerinin tedavini en azından ilk iki ayında direkt gözetim altında uygulanmasıdır. DSÖ'nün önerdiği rejimler inisiyal INH ve/ya da SM direnci olan olgularda, ilaçlara duyarlı olan olgular gibi başarılı bir şekilde tedavi etmede etkilidir. Yeni yayma pozitif pulmoner tüberkülozlu olguları direkt gözetim altında kısa süreli tedavi rejimi ile tedavi etmek, yeni çok ilaca dirençli olguların ortaya çıkmasını önleyecektir (32).

Daha önce bir ya da bir çok defa tüberküloz tedavisi görmüş, yayma pozitif seyreden hastalar için farklı alternatifler bulunur. DSÖ tarafından önerilen standart tüberküloz tedavisi sonucu tedavi başarısızlığı görülen olgularda, tüm ilaçlara duyarlı basil saçma olasılığı dirençli basil saçma olasılığına göre daha fazladır. DSÖ'nün retreatment tedavi rejimi, yani ilk iki ay INH+RIF+PZA+ETB+SM, sonra bir ay INH+RIF+PZA+ETB, devamında da beş ay

INH+RIF+ETB , ile 8 aylık tedavi programı direkt gözetim altında verilir. Hastaların hemen hepsi bu retreatment rejimi ile başarılı olarak tedavi edilebilir. Tedavi başarısızlıklarının bir çoğu, uygun olamayan tedavi rejimi ya da tedavinin düzenli olarak direkt gözetim altında verilmemesinden kaynaklanmaktadır (8).

GEREC ve YÖNTEM

Çalışmamıza, 1994-2000 yılları arasında SSK Süreyyapaşa Göğüs-Kalp Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesinde tanı konan ve yatarak tedavi gören, 142 tane erkek HIV(-) çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİDT) olgusu dahil edilmiştir. Yatan hasta kayıtları retrospektif olarak incelenerek yaş, yerleşim yeri, aile öyküsü, ek hastalık, hastanede kalış süresi, radyolojik tutulum, önceki tedavide kullanılan dirençli ilaç sayısı, hastalık yaşı, önceki tedavi başarısızlık nedenleri, ÇİDT tedavisinde kullanılan ilaçlar, ilaç yan etkileri, toplam tedavi süresi, cerrahi zamanı ve yapılan cerrahi şekli, yayma/kültür negatifleşme zamanı, tedavi sonuçları ve tedavi sonuçlarına etki eden faktörler araştırılmıştır.

ÇİDT kararı alınan hastalar, kendileri için düzenlenen ve uzun süre yatmalarına olanak sağlayacak bir serviste, diğer hastalardan izole edilerek yatırılmıştır. ÇİDT kararı; laboratuardan gelen ilaç duyarlılık testlerinde en az INH ve RİF direnci bulunması ve DSÖ retreatment (yeniden tedavi) rejimiyle ;yani ilk iki ay INH,RİF,PZA,ETB,SM, takip eden bir ay INH,RİF,ETB,PZA, geri kalan beş ay INH,RİF,ETB rejiminin direkt gözetim altında uygulanmasına rağmen tedavi sonunda yaymanın pozitif hale gelmesi ya da pozitifliğin devam etmesi ile verilmiştir (8). İlaç duyarlılık testleri, tüm hastalar için Lowenstein-Jensen kültür ortamı kullanılarak Canetti'nin absölu konsantrasyon metoduna göre yapılmıştır (33).

Duyarlılık testleri, aşağıda adı geçen ilaç ve konsantrasyonlarda, uygun kontrolleri ile yapılmıştır.

INH	1 mikrog/ml
RİF	40 mikrog/ml
SM	10 mikrog/ml
ETB	2 mikrog/ml

Basil duyarlılığı, belirli bir ilaca dirençli olan basilin spesifik kontrol ortamındaki üreme oranı ile karşılaştırarak saptanmıştır. Direnç; ilaçlı ortamda ilaçsız kontrol ortamına göre %1'den fazla koloni üremesi olarak tanımlanmıştır. Primer direnç, daha önce hiç tüberküloz tedavisi almamış hastalarda görülen direnç olarak tanımlanmıştır (15,16,17).Edinsel direnç; başlangıçta ilaca duyarlı basillerin zamanla yetersiz, düzensiz, uygun olmayan tedavi ve ilaç almada uyumsuzluk sonucu ortaya çıkan direnç olarak tanımlanmıştır (15,16).

Radyolojik bulgulara göre hastalık, yaygın ya da sınırlı olarak sınıflandırılmış ve yaygın tutulum, kavite çapları toplamının en az 15 cm olması ya da akciğer alanının en az %75'ini kapsayan orta yoğunlukta infiltratların bulunması olarak tanımlanmıştır (34).

ÇİDT ilaç rejimi, biri parenteral olmak üzere en az beş ilaçtan oluşturulmuştur. İlaç duyarlılık testlerine ve ilaç kullanım öyküsüne göre dirençli görünmeyen birinci sıra ilaçlar da rejime dahil edilmiştir. Tedavi, kültür negatifleşmesinden sonra en az 18 ay , birinci sıra ilaçların yer almadığı rejimlerde ise 24 ay devam ettirilmiştir. Tüm hastalar parenteral ilaç kullanım süresi boyunca yatırılarak takip edilmiş, parenteral ilaçlar (Aminoglikozidler) haftada 5 gün, kültür negatifleşmesinden sonra en az 3 ay süreyle uygulanmıştır. Tüm hastaların tedavisi hastanede yattıkları süre içerisinde direkt gözetim altında yapılmış, servis hemşireleri gözetiminde hastaların, tüm ilaçların her bir dozunu içmesi sağlanmıştır. Bölünmüş ilaç dozları her gün aynı saatte hemşireler tarafından hastalara iştirilmiş, hastalar taburcu edildikten sonra ise ilaç iştirme sorumluluğu aile bireylerinden birine verilerek ilaçların düzenli bir şekilde alınması sağlanmıştır. Tüm ilaçlar aynı anda, tedavi dozlarında, hastaların tolerans durumuna göre doz aralıkları ayarlanarak başlanmıştır. Daha sonra ilaç yan etkilerini belirlemek amacıyla düzenli olarak aylık kontrollerde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmıştır. Tedaviye başlamadan önce Aminoglikozidlere bağlı ortaya çıkabilecek ototoksisiteyi belirlemek için başlangıç odyometri testleri yaptırılmış, tedavi sırasında da işitme ile ilgili problemleri olan hastalar için belirli aralıklarla odyometri testleri tekrarlanmıştır. Hayatı tehdit eden nefrotoksik, hepatotoksik yan etkileri bulunan, ya da kontrol edilemeyen psikoz, nörolojik etkiler, ototoksisite, gastrointestinal yan etkileri gözlenen ilaçlar rejimden çıkartılmıştır.

Cerrahi, tedavinin ikinci ayının sonunda Iseman tarafından öne sürülen kriterlere uyan tüm hastalar için uygulanmıştır. Bu kriterler: Yüksek olasılıkla relaps ya da tedavi başarısızlığına yol açacak ilaç direncinin bulunması, sınırlı hastalık bulunması ve operasyon sonrası bronş güdüğünün hızla iyileşmesini sağlayacak yeterli ilaçların bulunması olarak belirlenmiştir (30). Cerrahi özellikle kapanmayan kavitesi olan hastalara ve harap olmuş akciğer varlığında uygulanmıştır. Her iki akciğerde yaygın hastalık durumunda cerrahi tedavi uygulanmamıştır. Cerrahi öncesi tüm hastaları değerlendirmek için bilgisayarlı göğüs tomografisi, solunum fonksiyon testleri, kantitatif perfüzyon sintigrafisi ve fiberoptik bronkoskopi ile bronş mukoza biyopsisi yapılmıştır. Hastalar hastanede yattıkları süre içerisinde aylık balgam yayması, balgam kültürü ve akciğer grafileri ile takip edilmiş, tedavi bitiminde ilk bir yıl altı ayda bir, sonrasında yılda bir olmak üzere iki yıl nüks için izlenmiştir.

Tedavi sonuçları; DSÖ sınıflandırmasına uygun olarak kür, tedavi başarısızlığı, tedavi terki ve ölüm olarak gruplandırılmıştır. **Kür**, tedavi süresi boyunca tüm yayma ve kültürlerin negatif olması; **tedavi başarısızlığı**, 18 ya da 24 ay tedaviye rağmen yayma veya kültür

pozitifliğinin devam etmesi; **tedavi terki**, hastanın tedaviyi herhangi bir dönemde bırakması; **ölüm**, tedavi devam ederken ölenler olarak tanımlanmıştır (28).

Çalışmamızda, tedavi sonuçları ile tedavi sonuçlarına etki eden faktörler de incelenmiştir. Bu amaçla hastalar başarılı ve başarısız grup şeklinde sınıflandırılmıştır. Başarılı grupta kür sağlanan hastalar; başarısız grupta ise tedavi başarısızlığı, tedavi terki ve ölüm grubunda yer alan hastalar toplanmıştır. Her iki grup arasında yaş, yerleşim yeri, ek hastalık, hastalık yaşı, radyoloji, direnç durumu, ilaç yan etkileri, yan etki nedeniyle ilaç kesilmesi, cerrahi uygulanması, önceki tedavide ikinci sıra ilaç kullanımının tedavi sonuçları üzerinde anlamlı farka yol açıp açmadığı karşılaştırılmıştır. Tedavi sonu takipte nüks oranlarına bakılmış ve nüks, kür sağlandıktan sonra yayma ya da kültürün yeniden pozitifleşmesi olarak tanımlanmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10.0 istatistik programı kullanılmış, karşılaştırmalarda ki-kare ve fisher exact testi, ANOVA ve kruskel Wallis testleri kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 142 erkek olgunun yaş ortalaması 39 ± 11 (16-65) olarak saptanmıştır. Olguların %41.5'i 26-40 yaş grubunda yer alırken, %29.6'sı 41-50 yaş grubunda yer almıştır (Tablo 6).

YAŞ GRUPLARI	SAYI (n)	ORAN (%)
25 ve altı	19	13.4
26-40	59	41.5
41-50	42	29.6
51 ve üstü	22	15.5

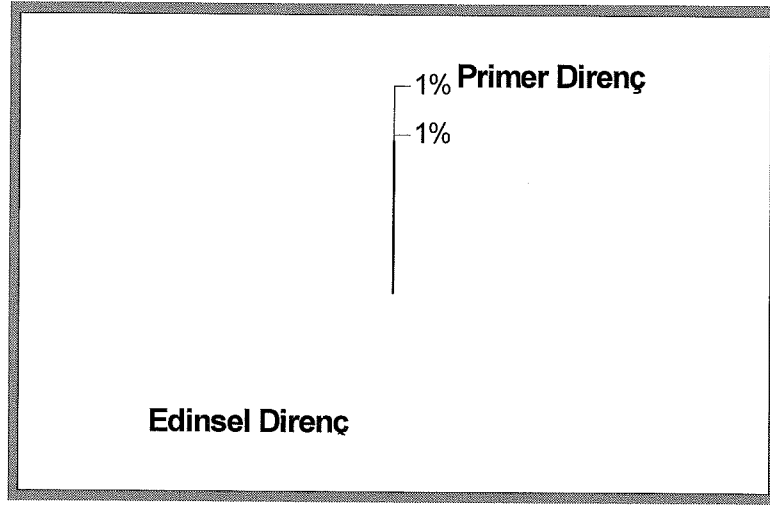
Tablo 6: Yaş gruplarına göre dağılım

142 hastanın 64'ü (% 45.1) İstanbul'dan, 78'i (%54.5) İstanbul dışından gelmiştir. Olguların 111'i (%78.7) ilköğretim düzeyinde eğitime sahipken, 17'si (%12) lise ve üniversite mezunu ve 14 (%9.9) olgunun eğitim durumu tespit edilememiştir. Ailede tüberküloz öyküsü 124 (%87.3) olguda bulunmuştur. 142 olgunun 63'ünde (%44.4) eşlik eden hastalıklara rastlanmıştır. Eşlik eden hastalıklar arasında KOAH, Amfizem, solunum yetmezliği gibi solunumsal problemler %21 oranıyla birinci sırada görülürken, %12.7 oranı ile D.M ikinci sırayı almıştır. %10'luk dilimi de Koroner arter hastalığı, Kalp yetmezliği, Nefrotik Sendrom, Ankilozan spondilit gibi hastalıklar oluşturmuştur (Tablo 7).

HASTALIK ADI	SAYI (n)	ORAN (%)
D.M	18	12.7
KOAH, AMFİZEM	30	21.1
DİĞERLERİ *	15	10.6

* Koroner arter hastalığı, Kalp yetmezliği,
Ankilozan spondilit, Anemi, Peptik ulcus

Tablo 7: Eşlik eden hastalıkların dağılımı



Şekil 6: Direnç Oranları

Olgularımızın hastalık yaşı ortalaması (ÇİDT tanısı alana kadar geçen süre) 7.8 ± 7.5 (1-35) yıl olarak bulunmuştur. Olgularımızın önceki tüberküloz tedavilerinde kullanılan ortalama ilaç sayısı 5.73 ± 1.72 (3-12) , kullanılan ilaçlara gelişen direnç durumuna bakıldığında ise INH ve RİF de dahil olmak üzere ortalama 3.8 ± 0.7 (2-7) ilaca karşı direnç saptanmıştır. Direnç oranlarının dağılımına bakıldığında; primer ÇİD 21 (%15) olguda bulunurken, edinsel ÇİD 121 (%85) olguda bulunmuştur (Şekil 6). **Önceki tedavilerdeki başarısızlık nedenleri incelendiğinde;** 142 hastanın 113'ünde (%80) var olan ilaç direncinin fark edilmemesi, 48 hastada (% 34) hasta uyumsuzluğu, 20 hastada (%14) tedavi yönetim hatası görülürken, 5 hastada (%4) başarısızlık nedeni aydınlatılamamıştır (Tablo 8).

	Hasta sayısı (n)= 142	Oran (%)
İlaç direncinin fark edilmemesi	113	85
Hasta uyumsuzluğu	48	34
Tedavi yönetiminde hatalar	20	14
Belirlenemeyenler	5	4

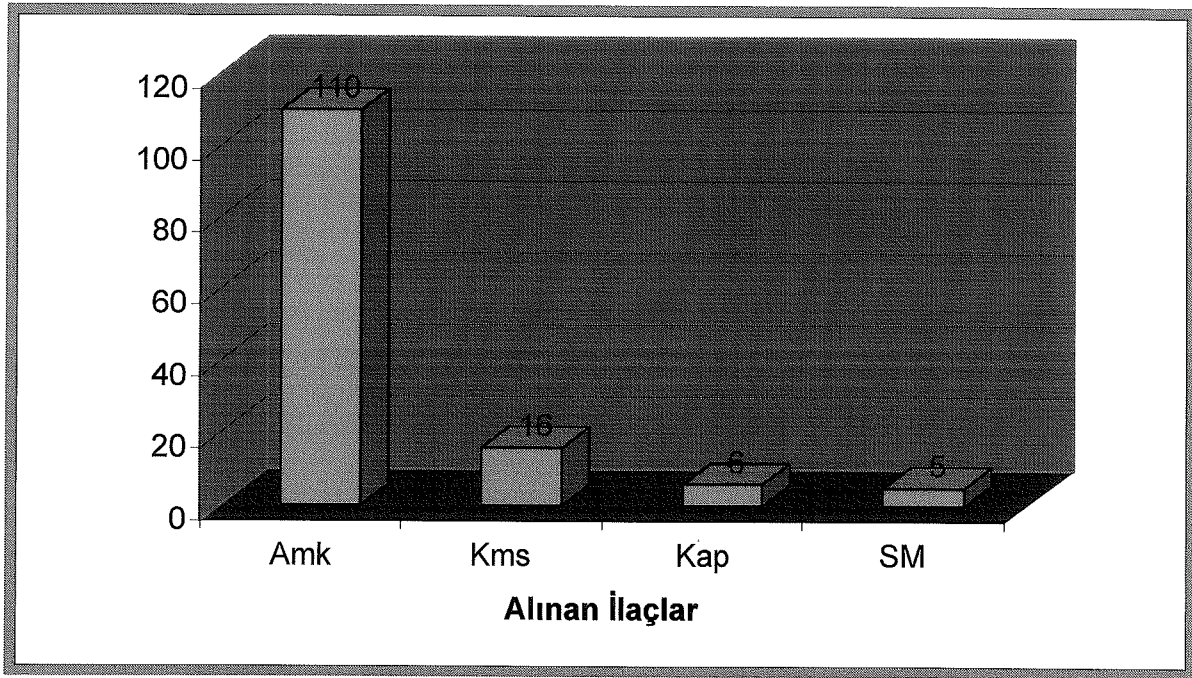
Tablo 8: Önceki tedavilerde başarısızlık nedenleri.

142 olgunun 84'ünde (%59) hastalık radyolojik olarak yaygın iken, 58 olguda (%41) sınırlı olup ve 120 (%84.5) olguda en az bir kavite tespit edilmiştir. Olgularımızın tümünün hastanede ortalama kalış süresi 261.7+/-127.6 (68-978) gün, olgularımızın tedavisinde kullanılan ikinci sıra ortalama ilaç sayısı 5.4+/-0.7 olup, 4 ile 8 arasında değişmiştir. Kullanılan ilaçlardan en az biri parenteral yolla verilen ilaç olup, kullanılan ilaçların dağılımı ve dozları Tablo 9'te gösterilmiştir.

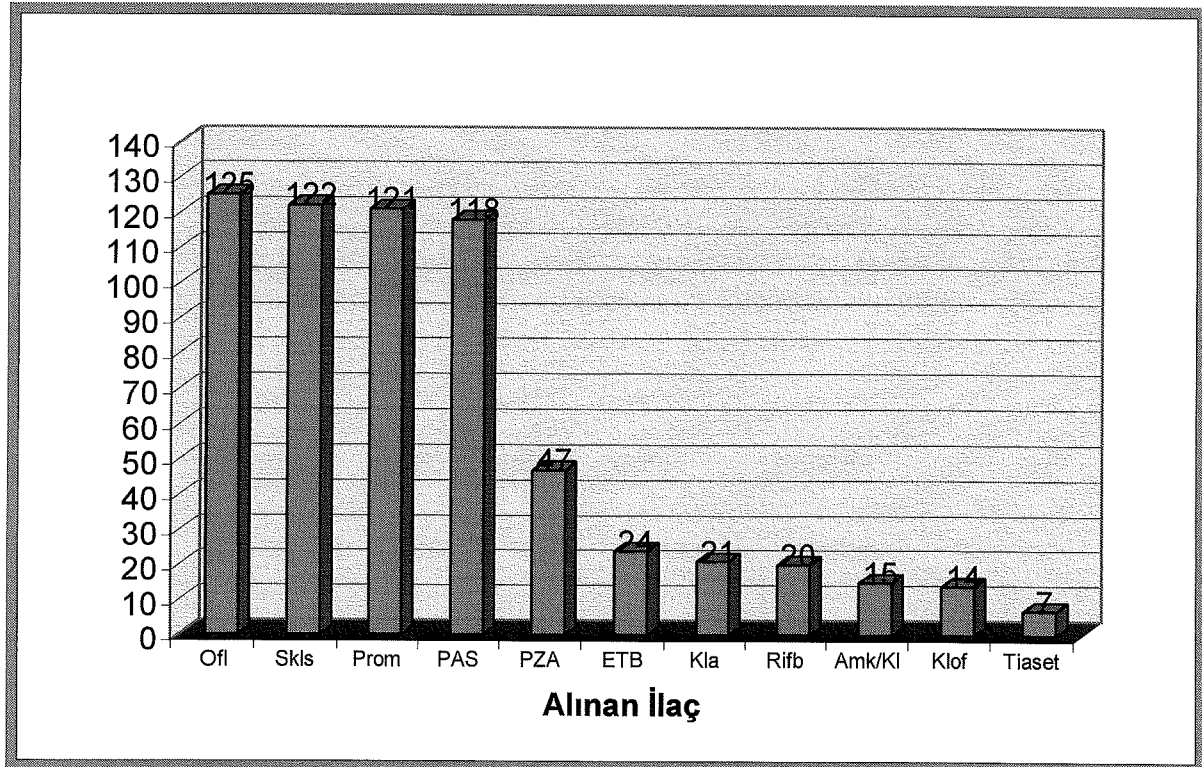
İLAÇ ADI	SAYI (n)	ORAN (%)	DOZ
Ofloksasin	125	88	600-800 mg/gün
Sikloserin	122	86	750-1000 mg/gün
Protionamid	121	85	750-1000 mg/gün
PAS	118	83	12 g/gün
Amikasin	110	78	15 mg/kg(mx 1g/gün)
PZA	47	33	20-30mg/kg/gün
EMB	24	17	15-25mg/kg/gün
Klaritromisin	21	15	1000mg/gün
Rifabutin	20	14	300mg/gün
Kanamisin	16	11	15mg/kg(mx 1g/gün)
Amoksisilin-Klavunat	15	11	2-4 g/gün
Klofazimin	14	10	300 mg/gün
Tiasetazon	7	5	300 mg/gün
Kapreomisin	6	4	15mg/kg(mx 1g/gün)
SM	5	4	15mg/kg(mx 1g/gün)

Tablo 9: ÇİDT tedavisinde kullanılan ilaçların dağılımı ve kullanım dozları

Parenteral yolla verilen ilaçlardan Amikasin 110 (%78) hastada kullanılırken, Kanamisin 16 (%11) hastada, SM 5 (%4) hastada, Kapreomisin 6 (%4) hastada kullanılmıştır (Şekil 7). Oral yolla verilen ilaçlardan Ofloksasin 125 (%88) olguda, Sikloserin 122 (%86) olguda, Protionamid 121 (%85) olguda, PAS 118 (%83) olguda kullanılmıştır (Şekil 8). Kullanılan diğer ilaçlar Tablo 9'te gösterilmiştir.



Şekil 7 : ÇİDT Tedavisinde Parenteral Yolla Alınan İlaçlar



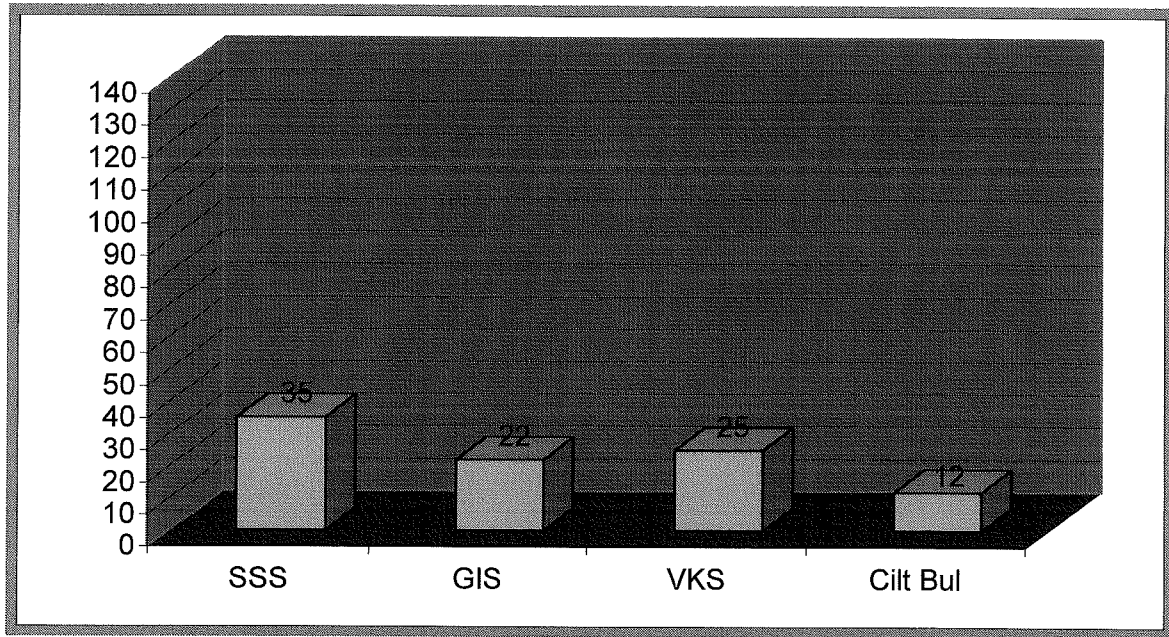
Şekil 8 : ÇİDT Tedavisinde Oral Yolla Alınan İlaçlar

142 olgudan 81'inde (%57) ilaç yan etkilerine rastlanılmıştır. Bu olgulardan 35'inde (%25) depresyon, psikoz, davranış ve duygulanım bozukluğu, intihar girişimi gibi Santral Sinir Sistemi (SSS) yan etkileri; 25'inde (%18) işitme kaybı, kulak çınlaması ve baş dönmesi gibi

Vestibülokohlear Sisteme ait yan etkiler; 22'sinde (%16) bulantı, kusma, iştahsızlık, hepatit gibi Gastrointestinal Sistem (GIS) yan etkileri; 12 (%9) hastada cilt renk değişikliği, cilt reaksiyonu gibi yan etkiler görülmüştür (Tablo 10), (Şekil 9).

Yan Etki Görülen Sistem	Sayı (n)	Oran (%)
Santral Sinir Sist.	35	25
Vestibülokohlear Sist.	25	18
Gastrointestinal Sist.	22	16
Cilt Yakınmaları	12	9

Tablo 10: İlaç Yan Etkilerinin Sitemlere Göre Dağılımı



Şekil 9 : ÇİDT Tedavisinde kullanılan İlaçların Yan Etkileri

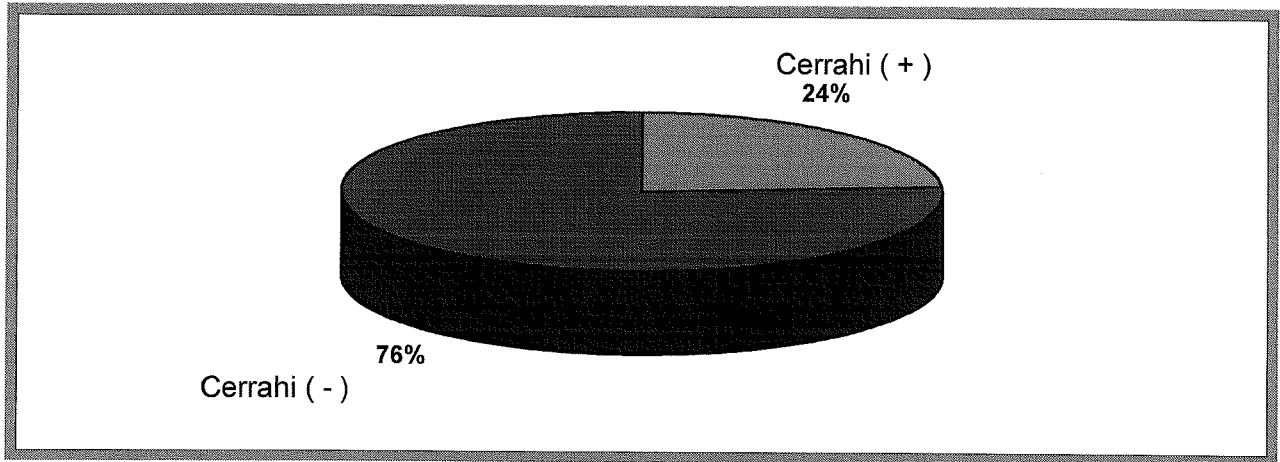
Yan etkilere yol açan ilaçları incelediğimizde; 33 (%27) hastada Sikloserin, 20 (%17) hastada PAS, 24 (%22) hastada Amikasin, 3 (%19) hastada Kanamisin, 7 (%6) hastada Protionamid, 3 (%3) hastada Ofloksasin ve 1 (%2) hastada PZA'nın yan etkilere yol açtığı tespit edilmiştir.

İlaç Adı	İlacı Kullanan Hasta Sayısı	Yan Etki Görülen Hasta Sayısı (%)	Yan etkiler
Sikloserin	122	33 (27)	Psikoz, depresyon
PAS	118	20 (17)	Bulantı, kusma, cilt reaksiyonu
Amikasin	110	24 (22)	İşitme kaybı, kulak çınlaması, baş dönmesi
Kanamisin	16	3 (19)	İşitme kaybı
Protionamid	121	7 (%6)	Bulantı, kusma, hepatotoksisite
Ofloksasin	125	3 (%3)	Nefrotoksisite
PZA	47	1 (%2)	Eklem ağrısı

Tablo 11: İlaç Yan Etkileri ve Görülme Oranları

Tedavi sırasında, ilaç yan etkileri nedeniyle 49 (%35) hastada bir ya da daha fazla ilacı bırakmak durumunda kalınmıştır. Bir hastada toksik hepatit nedeniyle tüm ilaçlar kesilmiş, ancak hepatitin düzelmemesi nedeniyle hasta kaybedilmiştir.

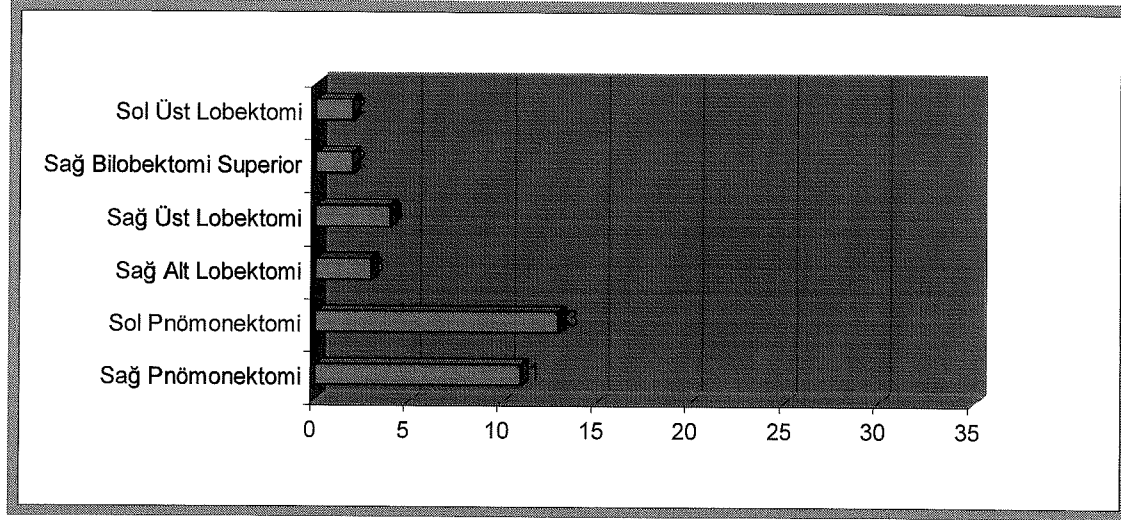
İlaç tedavisinin yanı sıra 34 (%24) hastaya tedavinin 3-15. ayları arasında (ortalama 7.6) cerrahi uygulanmıştır. (Şekil 10).



Şekil 10 : Cerrahi Uygulanan Olgular

Cerrahi uygulanan hastaların tümünde operasyon zamanı yayma ve kültür negatifliği sağlanmıştır. 11 (%8) hastada sağ pnömonektomi, 13 (%9) hastada sol pnömonektomi, 3 (%2)

hastada sağ alt lobektomi, 4 (%3) hastada sağ üst lobektomi, 1 (%1) hastada sağ bilobektomi süperior, 2 (%1) hastada da sol üst lobektomi uygulanmıştır (Şekil 11). Sadece 1 hastada post-op komplikasyon olarak bronkoplevral fistül gelişmiştir.



Şekil 11: ÇİDT Tedavisinde Uygulanan Cerrahi Türleri

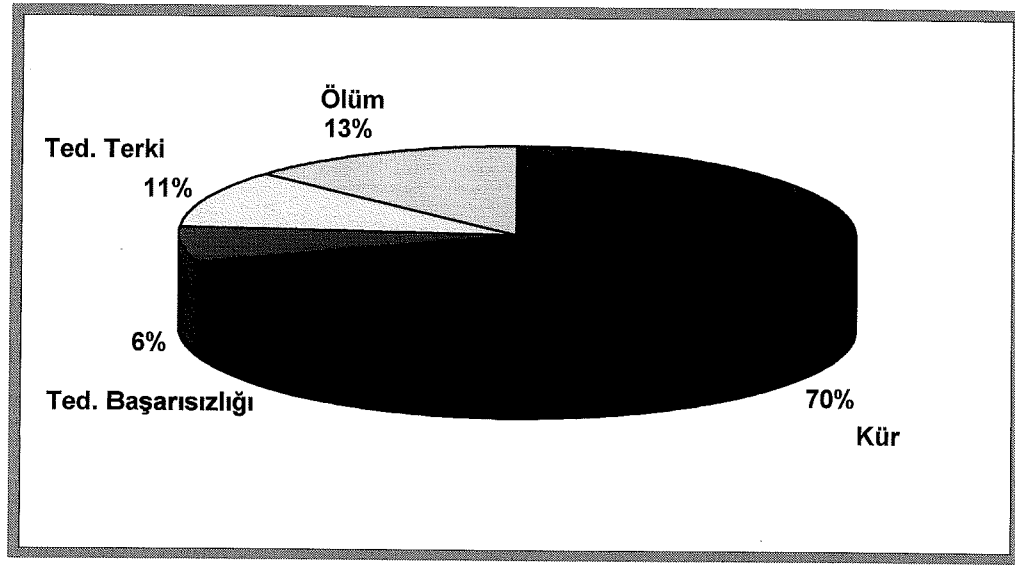
132 (%93) hastada yayma ve kültür negativasyonu ortalama 2 ay (1-9) içinde gerçekleşmiştir. 8 hastada tedavi sırasında önce bakteriyolojik konversiyon sağlanmasına rağmen, sonradan yayma ve kültür pozitifliği oluşmuştur.

Tedavi sonuçları: 142 hastadan 99'unda (%70) kür elde edilirken, 9 (%6) hastada tedavi başarısızlığı, 15 (%11) hastada tedavi terki ve 19 (%13) hastada ölüm görülmüştür (Şekil 12) , (Tablo 12). 6 hasta KOAH'a bağlı solunum yetersizliğinden, 1 hasta toksik hepatit, 1 hasta böbrek yetmezliği, 1 hasta diabetik ketoasidoz, 1 hasta amiloidoz nedeniyle kaybedilirken, 5 hasta, hastalığın yaygın olması nedeniyle tüberküloza bağlı olarak kaybedilmiştir. 3 hasta ise taburcu edildikten sonra kaybedildiği için ölüm nedenleri kesin olarak saptanamamıştır.

Tedavi sonuçları	Hasta sayısı (n=142)	Oran %
Kür	99	70
Tedavi başarısızlığı	9	6
Tedavi terki	15	11
Ölüm	19	13

Tablo 12: Tedavi sonuçları

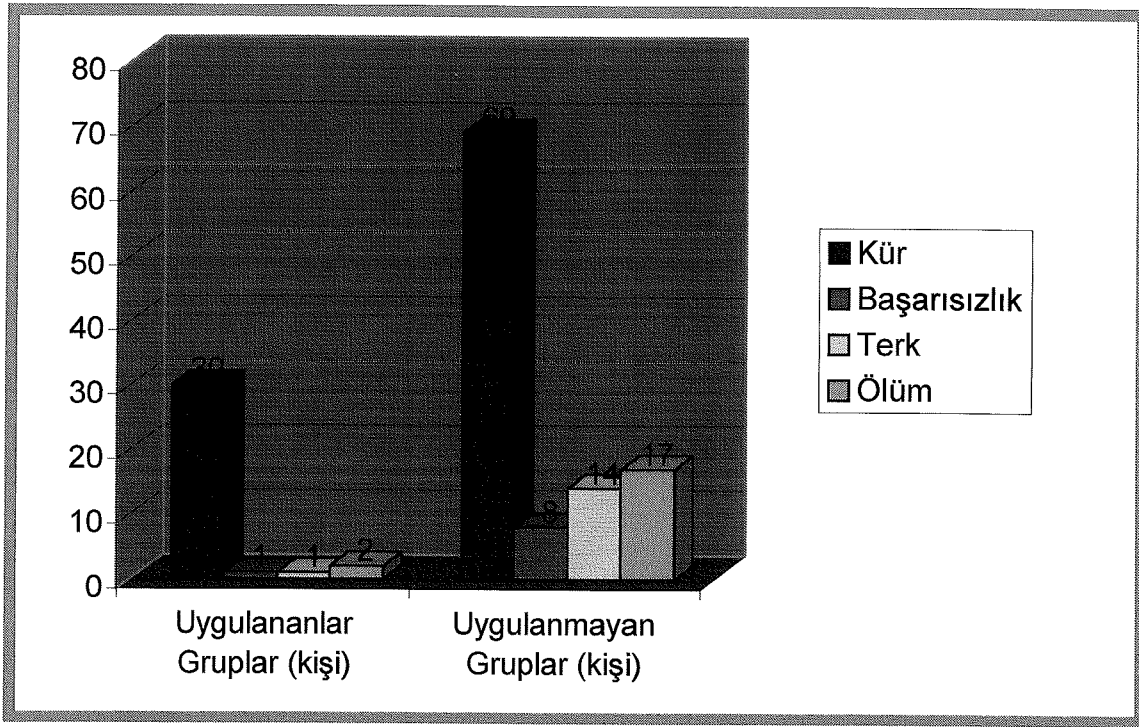
Kür elde edilen grupta ortalama tedavi süresi 25 ay (18-36) olmuştur. Cerrahi uygulanan 34 hastanın 30'unda (%88) kür, 1 (%3) hastada tedavi başarısızlığı, 1 (%3) hastada tedavi terki ve 2 (%6) hastada ölüm tespit edilmiştir (Şekil 13, Tablo 13). Ölen hastalardan biri post-op kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Cerrahi mortalite %2.94, morbitide %2.94 olarak tespit edilmiştir. Cerrahi uygulanmayan 108 hastalık grupta ise, kür 69 (%64) hastada, tedavi başarısızlığı 8 (%7) hastada, terk 14 (%13) hastada ve ölüm 17 (%16) hastada görülmüştür (Şekil 13, Tablo 13).



Şekil 12 :Tedavi Sonuçları

	n	Kür	Tedavi başarısızlığı	Tedavi terki	Ölüm
Cerrahi uygulanan olgular	34	30 (%88)	1(%3)	1(%3)	2 (%6)
Cerrahi uygulanmayan olgular	108	69 (%64)	8 (%8)	14 (%13)	17 (%16)
TOPLAM	142	99 (%70)	9 (%6)	15 (%11)	19 (%13)

Tablo 13: Cerrahi Uygulanan ve Uygulanmayan Gruplardaki Tedavi Sonuçları



Şekil 13 : Cerrahi Uygulanan ve Uygulanmayan Gruplardaki Tedavi Sonuçları

Nüks durumu: K r sağlanan 99 hastadan 7'si tedavi bitiminde takipten  kmış ve izlenememiştir. 92 (%65) hasta, ortalama 19 ay süreyle (12-72 ay) nüks için izlenmiş ve nüks görülmemiştir. 92 hastanın 57'si (%57.6) 1 yıl, 23'  (%23.2) 2 yıl, 12'si (%12.1) 2 yıldan fazla izlenebilirken, 7 hastada (%7.1) izlem yapılamamıştır (tablo 14).

Takip süresi	Hasta sayısı (n=99)	Oran (%)	Nüks durumu
1 yıl	57	57.6	yok
2 yıl	23	23.2	yok
2 yıldan fazla	12	12.1	yok
Özlem olmayan	7	7.1	?

Tablo 14: Takip edilen 99 olguda nüks durumunun yıllara göre dağılımı

Tedavi sonuçlarına etki eden faktörler: (Tablo 15,16) Kür sağlanan hastalar, tedavi sonucu başarılı grup olarak ve tedavi başarısızlığı, tedavi terki ve ölüm ise tedavi sonucu başarısız grup olarak sınıflandırılmıştır.

Başarılı ve başarısız grup yaş açısından karşılaştırıldığında; yaşın tedavi sonuçlarına anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür (sırasıyla 38.5 ± 12.1 , 40.8 ± 9.5 , $p > 0.2666$).

Yerleşim yeri bakımından İstanbul'da oturmak ya da İstanbul dışından gelmenin başarılı ve başarısız grup arasında tedavi sonuçları bakımından anlamlı fark yaratmadığı gözlenmiştir (sırasıyla İst-içi %45.5, İst-dışı %44.2, $p > 0.889$).

Ek hastalık bulunmasının başarılı ve başarısız grup için tedavi sonuçlarına etkisi araştırıldığında; D.M'ün belirgin etkisi olmadığı, ancak KOAH varlığının başarılı ve başarısız grup arasında tedavi sonuçları açısından belirgin bir farka yol açtığı ve KOAH grubunda tedavi başarısızlığının anlamlı olarak fazla olduğu görülmüştür (sırasıyla D.M için %13.3' karşı %11.6, $p > 0.8$; KOAH için %11.1'e karşı %44.2, $p = 0.00$).

Tedavi sonucu başarısız olan grupta, başarılı olan gruba göre daha fazla sayıda olgunun **hastalık yaşının üç yıldan uzun olması** (sırasıyla %81.4, %57.6, $p < 0.006$), **önceki tedavilerde kullanılan ortalama ilaç sayısı** (sırasıyla 6.2 ± 1.6 , 5.5 ± 1.7 , $p < 0.021$), **radyolojik olarak yaygın tutulum** (sırasıyla %74.4, %52.5, $p < 0.015$), **edinsel ÇİD** bulunması (sırasıyla %95.3'e karşı %80.8, $p < 0.025$), **ilaç yan etkilerinin görülmesi** (sırasıyla % 72.1, %50.5, $p < 0.017$), **yan etkiler nedeniyle ilaç kesilmiş olmasının** (sırasıyla %46.5, %26.3, $p < 0.018$) tedavi sonuçlarını istatistiksel olarak anlamlı şekilde olumsuz etkilediği görülmüştür.

Önceki rejimlerde Ofloksasin ve Protionamid gibi ikinci sıra ilaçların yer almış olması da tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkileyen faktörler olarak tespit edilmiştir (Ofloksasin için %53.5, %28.3, $p < 0.004$; Protionamid için %51.2, %29.3, $p < 0.013$).

ÇİDT tedavisinde kullanılan ortalama ilaç sayısının başarısız grup ile başarılı grup arasında tedavi sonuçlarını istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilemediği görülmüştür (sırasıyla 5.5 ± 0.73 , 5.4 ± 0.78 , $p > 0.266$).

Cerrahinin ise,başarısız olan gruba göre başarılı grupta tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkileyen bir faktör olduğu görülmüştür (% 9.3, %30.3, $p < 0.007$).

	Toplam	Kür grubu		Kür olmayan grup		P
		n	%	n	%	
İst dışı	78	54	54,5	24	55,8	
İst içi	64	45	45,5	19	42,2	0,889
D.M (-)	124	86	86,9	38	88,4	
D.M (+)	18	13	13,1	5	11,6	0,805
KOAH(-)	112	88	88,9	24	55,8	
KOAH(+)	30	11	11,1	19	44,2	0,000
Önceden Ofi kullanılmayan	91	71	71,7	20	46,5	
Önceden Ofi kullanılan	51	28	28,3	23	53,5	0,004
Önceden Pro kullanılmayan	91	70	70,7	21	48,8	
Önceden Pro kullanılan	51	29	29,3	22	51,2	0,013
Hastalık Süresi 0-3 yıl	50	42	42,4	8	18,6	
Hastalık Süresi 3 yıldan fazla	92	57	57,6	35	81,4	0,006
Sınırlı Hastalık	58	47	47,5	11	25,6	
Yaygın Hastalık	84	52	52,5	32	74,4	0,015
Primer ÇİD	21	19	19,2	2	4,7	
Edinsel ÇİD	121	80	80,8	41	95,3	0,025
İlaç Yan Etkisi (-)	61	49	49,5	12	27,9	
İlaç Yan Etkisi (+)	81	50	50,5	31	72,1	0,017
Yan Etkiye Bağlı İlaç Kesilmemesi	96	73	73,7	23	53,5	
Yan Etkiye Bağlı İlaç Kesilmesi	46	26	26,3	20	46,5	0,018
Cerrahi Uygulanmayan	108	69	69,7	39	90,7	
Cerrahi Uygulanan	34	30	30,3	4	9,3	0,007

Tablo 15: Kür olan ve olmayan gruplarda tedavi sonuçlarına etki eden faktörlerin karşılaştırılması

	Kür grubu	Kür olmayan grup	p
Yaş Ortalaması	38,4+/-12,1	40,8+/-9,5	0,266
Önceki Tedavide Kullanılan Ortalama İlaç Sayısı	5,5+/-1,7	6,2+/-1,6	0,021
ÇİDT Tedavisinde kullanılan Ortalama İlaç Sayısı	5,5+/-0,7	5,5+/-0,7	0,739

Tablo 16: Kullanılan ilaç sayılarının tedavi sonucuna etkisi

TARTIŞMA

Yeni verilere göre ÇİDT, giderek artan morbidite ve mortalite oranları ile önemli bir sorundur (36). İlaça dirençli tüberküloz, tüberkülozun ilaçlarla tedavi edilmeğe başlanıldığı ilk günden itibaren var olmuştur ancak, ilaç direncinin boyutu son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulabilmiştir (32). Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Latin Amerika’da, dirençli suşların neden olduğu hastane ve hapisane salgınları görülmüş ve Rusya, Estonya, Litvanya, Dominik Cumhuriyeti gibi bölgeler ÇİDT için bulaşın devam ettiği sıcak bölgeler ilan edilmiştir. ÇİD basille enfekte pulmoner tüberkülozu olan hastaların tedavisi ise hem komplike, hem riskli, hem de sonuçlar açısından yüz güldürücü olmayan bir tedavi şekli olmuştur (36). Öte yandan ÇİDT’un başarı ile tedavi edilebilir olduğunu kanıtlayan geniş serili çalışmalar da bulunmaktadır (34, 35).

ÇİDT tedavi sonuçları ve nüks oranları incelendiğinde; Goble’in çalışmasında kür oranı %56, tedavi başarısızlığı %35 oranında görülürken, kültür negatifliği sağlanan hastaların %14’ünde 5-62 ay içinde relaps saptanmıştır. Relaps ve tedavi başarısızlığı görülen hastaların %46’sında tüberküloza bağlı ölümler tespit edilmiştir (34). Tahaoğlu’nun çalışmasında genel olarak tedavi başarısı %77, kür %49, olası kür %27 iken, cerrahi uygulanmayan olguların %73’ünde tedavi başarısı, %8’inde tedavi başarısızlığı, %11’inde terk ve %4’ünde ölüm görülmüştür. Cerrahi uygulanan olgulardaki sonuçlar ise; kür %58, olası kür %31, tedavi başarısı %89 olup, 2 hasta kaybedilmiş, 1 hastada tedavi başarısızlığı ve 1 hastada da tedavi terki tespit edilmiştir. Kür sağlanan gruptaki olguların takibinde ise, sadece cerrahi uygulanan gruptan bir hastada, tedavi bitiminden 24 ay sonra relaps görüldüğü belirtilmiştir (35). Telzak’ın çalışmasında %64 oranında kür, %28 oranında tedavi tamamlama, toplam tedavi başarısı %92 olarak tespit edilmiştir (37). Telzak’ın çalışmasında bu kadar yüksek tedavi başarısının olması o seride, hem daha az sayıda ilaca direnç bulunmasına, hem de bazı olgularda ekstrapulmoner tutulumun bulunmasına bağlanmıştır (46). Lima-Peru çalışmasında, tedavi sonunda; olası kür %83, tedavi terki %8, başarısızlık sadece 1 olguda ve ölüm %8 oranında olup, yapılan ortalama 40 (7-66) aylık takip boyunca 17 hastada ölüm ve 1 hastada başarısızlık görülmüştür. Bu çalışmada yüksek düzeyde ilaç direnci ve yaygın kronik hastalığı bulunan olgularda ayaktan tedaviye rağmen tedavi başarı oranları yüz güldürücüdür, çünkü söz konusu hasta topluluğunda direkt gözetim altında tedavi uygulanmıştır (40). Kim tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, kür oranı %48, başarısızlık %8.1, ölüm %0.3, tedavi terki %39 ve başka bir merkeze nakil %4.5 oranında görülmüştür. Toplam tedavi

etkinliği planlanan tedavi süresini tamamlayan olgular için %85.6 olarak belirlenmiştir. Tedavi bitiminde kür olan olgular 2 yıl kadar izlenmiş, 8 olguda relaps, 3 olguda ölüm görülürken geri kalan olgular yayma negatifliğini korumuşlardır (38). Park'ın serisinde %82.5 olguda kültür negativasyonu sağlanırken, %17.5 olguda kültür konversiyonu sağlanamamış, konversiyon sağlanan olguların takip edildikleri 17 ay boyunca relaps görülmemiş ve tüberküloza bağlı ölümlere rastlanmamıştır (41). Yew'ın çalışmasında olguların %81'inde kür, %14.3'ünde başarısızlık, %4.7'sinde ölüm görülürken, sadece 1 hastada kür sağlandıktan sonra relaps görülmüştür (43). Geerligs'in serisinde kür oranı %75, ölüm oranı %14 olup, takip sırasında tedavi bitiminden 2 yıl sonra sadece 1 olguda relaps görülmüştür (47).

Bizim olgularımızda tedavi sonuçları şöyle idi: Kür %70, tedavi başarısızlığı %6, tedavi terki %11 ve ölüm %13. Kür oranımız literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Örneğin; aynı merkezde yapılmış olan Tahaoğlu'nun çalışmasında kür oranı %49, olası kür %27 olup, tedavi başarısı %77 olarak değerlendirilmiştir (35). Kür oranımızın Goble'in serisinden daha yüksek olmasının nedeni, onların serisinde Ofloksasinsiz rejimin kullanılması olabilir. Bizim serimizde ölüm oranlarının yüksek olması ise bu olguların ek hastalıklarının varlığına ya da hastalığın yaygınlığına bağlanmıştır. Ölen 19 olgudan 6'sında ölümden KOAH'a sekonder solunum yetmezliği sorumlu tutulurken, 5 hastada yaygın tüberküloza bağlı ölüm görülmüş, 3 hasta ise hastaneden taburcu olduktan sonra kaybedildiğinden ölüm sebebi öğrenilememiştir. Kür grubunda yer alan hastalarımızdan 7'si takipten çıkmış, ancak 92 hasta (%65) 6-72 ay boyunca (ort.19 ay) takip edilmiş ve hiç birisinde relaps görülmemiştir. 92 olgunun 57'si (%57.6) 1 yıl takip edilirken, 23 olgu (%23.2) 2 yıl, 12 olgu da (%12.1) 2 yıldan uzun süre takip edilebilmiştir.

Cerrahi uygulanan gruptaki olguların %88'inde (30/34) kür, %3'ünde tedavi başarısızlığı, %3'ünde tedavi terki ve %6'sında ölüm görülmüştür. Ölen hastalardan biri post-op kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Post-op komplikasyon olarak sadece 1 hastada bronkoplevral fistül görülmüştür. Cerrahi mortalite %2.9, morbidite de %2.9 olarak saptanmıştır. Cerrahi uygulanmayan grupta kür oranı %64, tedavi başarısızlığı %7, tedavi terki %13 ve ölüm %16 oranında olmuştur. Cerrahi uygulanan grupta kür oranı belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Tahaoğlu'nun çalışmasında cerrahi uygulanan olgulardaki sonuçlar ise; %58'inde kür, %31'inde olası kür, tedavi başarısı %89 olup, 2 hasta kaybedilmiş, 1 hastada tedavi başarısızlığı ve 1 hastada da tedavi terki tespit edilmiştir. Tahaoğlu'nun çalışmasında cerrahinin tedavi sonuçlarına etkisi karşılaştırmalı olarak incelenmemiş, cerrahi grubunda %89 oranında tedavi başarısı bulunduğu halde, ÇİDT tedavisinde cerrahinin rolünü

belirlemek üzere karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (35). Bizim serimizde cerrahinin tedavi sonuçlarına etkisi incelendiğinde; cerrahinin kür grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve tedavi sonuçlarını olumlu etkilediği düşünülmüştür (p 0.007). Cerrahinin mortalite ve morbidite oranları da kabul edilebilir düzeyde olduğundan ÇİDT tedavisinde cerrahinin yerini bir kez daha vurgulamak istedik. Iseman, 29 hastadan oluşan cerrahi serisinde, %92 olguda bakteriyolojik konversiyon sağlanıp, takiplerinde relaps olmadan kür sağlandığını, sadece bir hastada relaps ve bir hastada konversiyon görülmediğini belirtmiştir. Cerrahi uygulamadan tedavi etmeyi denemeleri halinde, hastaları için bekledikleri iyi sonuçları alamayacaklarını ifade etmiş ve ilaç direnci yüksek, seçilmiş ÇİDT olgularında rezeksiyonel cerrahinin kazanç sağlayacağını söylemiştir (30). Van Leuven'in serisinde perioperatif mortalite %1.6, morbidite %23 olup, cerrahi öncesi kültür pozitif olan olgularda %75 oranında kültür negatifliği sağlanmıştır. Cerrahi sonrasında bakteriyolojik yanıtı olan hastaların %11'inde relaps görülmüştür (48). Bizim cerrahi olgularımızın tümünün cerrahi sırasında kültürleri negatif olup, bu olgularda cerrahi uzun dönemdeki relapsları önlemek için yapılmıştır. Sung'un serisinde mortalite görülmemiş, morbidite %26 olguda görülmüş olup, %81.5 olguda başlangıçta, %14.8 olguda cerrahi sonrasında bakteriyolojik yanıt elde edilmiştir ve sadece bir hastada tedavi başarısızlığı tespit edilmiştir (31). Kır'ın serisinde de opere edilen 27 hastanın hepsinde kültür negatifliği sağlanmış, sadece bir hastada tedavinin 17. ayında relaps görülmüştür (44).

Çalışmamızda tedavi sonuçlarına etkileyen diğer parametreler de incelenmiştir, bunların literatürle karşılaştırmalı değerlendirmesi sunulmuştur.

Yaş:

Ülkemizde Tahaoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan ÇİDT ile ilgili çalışmada; 21'i kadın, 137'si erkek toplam 158 ÇİDT olgusunun, yaşları 15-68 arasında yer almıştır (35). Goble ve arkadaşları tarafından yürütülen 48 kadın, 123 erkek toplam 171 ÇİDT olgusunun yaşları 17-79 arasında yer alırken, yaş ortalaması 46 olarak saptanmıştır (34). Bizim serimizde ise 142 tane HIV(-) erkek hastanın yaş ortalaması 39 ± 11 olup, olguların yaşları 16-65 aralığında yer almıştır. Yapılan iki büyük ÇİDT çalışmasında, yaş aralığı ve yaş ortalaması bizim olgularımızın yaş aralığı ve yaş ortalaması ile benzerlik göstermektedir ancak, bizim olgularımızın tümünü erkek hastalar oluşturmuştur.

Telzak ve arkadaşları tarafından yapılan New York çalışmasında, 25 olguluk HIV(-) grubun yaş ortalaması 37 iken, olguların %60'ı 25-44 yaş grubunda yer almıştır (37). Kim ve arkadaşları tarafından yürütülen Kore çalışmasında, 1011 olgunun yaş ortalaması 38.5 olup

hastaların %54'ü 20-39 yaş grubunda yer almıştır (38). Fransa'da Robert ve arkadaşları tarafından yapılan 8 yıllık çalışmada, 264 olgunun yaklaşık % 55'inin 25-44 yaş grubunda olduğu görülmüştür (39). Bizim olgularımızın da, %41.5'i 26-40 yaş grubunda yer almıştır. Böylece tüberkülozun genelde üretken çağdaki genç insanları etkilediği, benzer şekilde ÇİDT'un da genç yaş grubunu etkilediğini söyleyebiliriz. Tedavi sonuçlarına etkileyen bir faktör olarak yaş ele alındığında; Tahaoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi sonuçları, başarısız olan grupta başarılı gruba göre yaş ortalamasının daha yüksek olduğu, yaş faktörünün tedavi sonuçlarını da anlamlı şekilde etkilediği belirtilmiştir (35). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında, tedavide genç yaş grubunda daha çok başarı elde edildiği, genç yaşın tedavi sonucunu anlamlı şekilde etkilediği gösterilmiştir (38). Bizim çalışmamızda ise , tedavisi başarılı ve başarısız grup arasında yaş faktörü açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla 40.8 ± 9.5 , 38.4 ± 12.1 , $p > 0.266$). Bu sonuca, olgularımızın çoğunun aynı yaş aralığında bulunmasının neden olduğunu düşünüyoruz.

Eğitim:

Olgularımızın % 79'u ilköğretim düzeyinde eğitime sahip bulunmuştur. Hastaların eğitim düzeyi ile ilgili bir çalışmaya rastlamamış olmamıza rağmen, bizim olgularımızın %79'nun ilköğretim düzeyinde eğitime sahip olması nedeniyle eğitim düzeyi ile tüberküloz arasında bir ilişki olabileceğini ve eğitim düzeyi düştükçe tüberküloz riskinin artabileceğini söyleyebiliriz.

Aile Öyküsü:

Bizim serimizde yer alan olguların % 87'sinde ailede tüberküloz öyküsü mevcuttu. Olgularımızın ailelerinde tüberküloz öyküsünün bu denli yüksek olması, aile içi bulaşın ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Ancak hastalar ailede başka bir ÇİDT olgusu varlığı açısından sorgulanmamıştır.

Yerleşim Yeri:

Olgularımızın yaklaşık % 55'i İstanbul dışından gelmekteydi. Bilindiği gibi tedavinin ancak 1/3 'lük zamanı hastanede geçerken, geri kalan zaman içinde hastalarımız ayaktan kontrollere gelmektedir. Şehir dışından gelmenin, merkez dışında evde kendi kendine ilaçları almanın tedavi sonuçları açısından etkisini araştırmak üzere, tedavi sonucu başarılı ve başarısız grubu karşılaştırdığımızda; iki grup arasında, tedavi sonuçlarının anlamlı şekilde etkilenmediği görülmüştür ($p > 0.889$).

Ek Hastalık:

ÇİDT olgularında ek hastalıklar da olabilmektedir. Özellikle, immün sistem üzerine olumsuz etkileri olan ve komplikasyon görülme oranı yüksek olan D.M gibi, yine solunum fizyolojisini olumsuz etkileyen ve solunum yetmezliği gelişimine neden olabilen KOAH gibi hastalıkların tedavi sonuçlarına etkisini irdelediğimizde; D.M'ün tedavi sonuçlarını anlamlı şekilde etkilemediği (sırasıyla %13.1, %11.6, $p > 0.805$) ancak, KOAH'ın tedavi sonuçları üzerine anlamlı etkisi olduğu ve KOAH'ı olan grupta daha sık olarak başarısız tedavi sonucu ile karşılaşıldığı anlaşılmıştır (sırasıyla %11.1, %44.2, $p= 0.000$). KOAH'lı grupta, solunum yetersizliği nedeniyle ölümlerin olması ve KOAH'lı olgularda doku iyileşmesi ve kavite kapanmasının gecikmesi nedeniyle, başarısızlık oranlarının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Hastalık Yaşı:

Farklı çalışmalarda hastalık süresinin birbirinden farklı olduğu görülmüştür. Örneğin Goble'in çalışmasında hastalık süresi ortalama 6 yıl olup, 1-39 yıl arasında dağılmıştır (34). Tahaoğlu'nun serisinde hastaneye gelene kadar geçen hastalık süresi ortalama 80 ay (5-416) olarak saptanmıştır (35). Kore'den Kim'in serisinde ise bu sürenin, ortalama 6.4 yıl (4 ay-40 yıl) olduğu belirtilmiştir. Ayrıca hastalık yaşının kısa olmasının tedavi sonucunu olumlu etkilediği belirtilmiştir (38). Bizim olgularımızın hastalık yaşı ortalaması, diğer çalışmalarla benzerlik göstererek 7.8 yıl olup, 1-35 yıl arasında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastalık süresi ile tedavi sonucu arasında anlamlı ilişki olup olmadığına bakıldığında ; tedavi sonucu başarılı grubun %57.6'da süre 3 yıldan kısa iken, tedavi sonucu başarısız grubun % 81.4'ünde hastalık yaşı 3 yıldan uzun olarak saptanmıştır. Her iki grup hastalık yaşı bakımından karşılaştırıldığında hastalık süresinin tedavi sonucunu anlamlı şekilde olumsuz etkileyen bir faktör olduğu görülmüştür ($p < 0.006$). Hastalık süresi ne kadar uzun olursa, önceden kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişme olasılığı artacak ve bu olguların tedavi sonuçları da bu durumdan olumsuz şekilde etkilenecektir.

Eski Tedavilerde Kullanılan İlaçlar ve Direnç Durumu:

ÇİDT olgularının yeni tedavi rejimlerini düzenlerken, önceden kullanılan ilaçlar, eski tedavi rejimlerine yönelik bilgiler ve in vitro ilaç duyarlılıkları bilinmelidir. Goble'in çalışmasında, olguların kendi merkezlerine gelene kadar ortalama 6 tüberküloz ilacı (2-11) kullandığı ve yine ortalama 6 ilaca direnç bulunduğu belirtilmiştir (34). Tahaoğlu'nun serisinde ortalama 5.7 (3-10) ilaç kullanıldığı ve bunlardan ortalama 4.4 (2-9) ilaca direnç tespit edildiği belirtilmiştir (35). Kim'in çalışmasında olguların ortalama 4.4 ilaç kullandığı, INH ve RİF de

dahil olmak üzere ortalama 3.7 ilaca direnç görülmüştür (38). Kore’de Park ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise olguların ortalama 5.6 ilaç kullandığı ve INH ve RİF dahil ortalama 5.9 ilaca direnç geliştirdikleri belirtilmiştir (41). Lima-Peru’da yapılan çalışmada hastaların önceden ortalama 7 ilaç kullandıkları ve bu ilaçlardan ortalama 6’sına direnç bulunduğu söylenmiştir (40). Bizim çalışmamızda, olgularımızın önceki tedavilerinde ortalama 5.7 ilaç kullanılmış olup, direnç durumuna bakıldığında INH ve RİF dahil olmak üzere ortalama 3.8 ilaca direnç kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda, eski ilaç kullanımı ve direnç durumu ile ilgili sonuçlar, yukarıda sözü geçen serilerde yer alan sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Önceden kullanılan ilaç sayısı ile tedavi sonuçları arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir. Goble’in çalışmasında önceki rejimlerde daha fazla ilaç kullanılmış olmasının tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu özellikle vurgulanmıştır (34). Önceki tedavilerin yetersiz olması, in vitro ilaç direnci gelişimine neden olacağından eski rejimlerdeki ilaç sayısının fazla oluşu ilaçların aktivitesinin azalmasına ve ÇİDT tedavisinin başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olacağı vurgulanmaktadır (34). Kim de çalışmasında, tedavi sonuçlarını etkileyen faktörleri incelerken, önceki rejimlerde az sayıda ilaç kullanımı ve ilaçların duyarlı olmasının tedavi başarısını anlamlı şekilde arttırdığını ifade etmiştir (38). Tahaoğlu’nun serisinde ise, önceki tedavilerde kullanılan ilaç sayılarının tedavi sonuçları üzerine anlamlı şekilde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (35). Bizim çalışmamızda da, önceki tedavilerde kullanılan ilaç sayısı ile tedavi sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunup, daha fazla ilaç kullanan olgularda tedavi sonucu başarısızlıkla sonuçlanmıştır ($p < 0.021$).

Eski Tedavilerde İkinci Sıra İlaçların Kullanımı:

Majör ilaçlardan başka, ikinci sıra ilaçların da önceki rejimlerde kullanılmış olmasının tedavi sonuçlarına etkisini vurgulamak gerekmektedir. Tahaoğlu’nun çalışmasında, özellikle önceki tedavilerde Ofloksasin kullanımının tedavi başarısızlığını anlamlı olarak arttırdığı belirtilmiştir (35). Bilindiği gibi Florokinolonlar, ÇİDT tedavisinde önemli yeri olan ve bakterisidal etkili ilaçlardır (8). Bu sebeple bu ilacın önceki rejimlerde kullanılmış olması direnç gelişme olasılığını arttırmaktadır. Biz de çalışmamızda, önceden Ofloksasin kullanımının tedavi sonuçlarını ne yönde etkilediğini araştırdık. İkinci sıra ilaçlar için duyarlılık testleri yapmamış olmamıza rağmen, alınan ilaç öyküleri, ilaçların aktivitesi konusunda fikir sahibi olmamızı sağlamıştır. Tedavi sonucu başarısız olan grupta, önceden Ofloksasin kullanımının, tedavi sonucunu olumsuz etkileyen bir faktör olduğu saptanmıştır ($p < 0.004$). Ayrıca bakterisidal etkili ve Ofloksasin kadar sık kullanılmış olan Protionamid’in

de, önceki rejimlerde yer almasının tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu görülmektedir ($p < 0.01$).

Primer veya Sekonder ÇİD Durumu:

Olgularımızın direnç durumunu değerlendirirken %15'inde primer ÇİD saptanmıştır. Bu olgular daha önce tüberküloz tedavisi almamış, ancak INH+RİF+ETB+PZA ile tedavi edilirken 5. ayda yayma pozitif olup, ilaç duyarlılık testlerinde en az INH ve RİF direnci tespit edilen olgular olarak kabul edilmiştir. Bu olgular tedavi başarısızlığı kararı alındıktan sonra, primer ÇİDT kabul edilerek yeniden tedavi rejimleri düzenlenmiştir. Olgularımızın %85'inde ise edinsel ÇİD tespit edilmiştir. Primer ve edinsel ÇİD olgular karşılaştırıldığında başarısız sonuçların daha çok edinsel ÇİD olan grupta bulunduğu ve bu durumun anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.025$). Fransa'da Schwoebel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, primer ÇİDT'un daha çok HIV(+) genç hastalarda görüldüğü, edinsel ÇİDT'in ise HIV durumu ile ilgili olmadığı belirtilmiştir (42). Yine bunu destekler şekilde Fransa'da yapılan başka bir çalışmada; olguların %66'sı önceden tedavi görmüş , %33'ü yeni olgu ÇİDT olarak tanımlanmış ve önceden tedavi gören grup tedavi görmemiş olan gruba göre daha genç ve HIV ile enfekte bulunmuştur. HIV(+) olması ve kadın cinsiyetin primer direnç ile anlamlı şekilde ilişkisi olduğu belirtilmiştir (39).

Eski Tedavilerde Yapılan Hatalar:

ÇİDT'da ilaç direncinin, insan tarafından oluşturulduğu bilinmektedir (32). Mahmoudi ve Iseman tarafından yapılan bir çalışmada, ÇİDT tanısı alan olguların önceki tedavi rejimleri sırasında yapılan yanlışlıklardan bahsedilmiştir. Onlara göre en sık karşılaşılan hatalar; başarısız bir rejime tek ilaç eklenmesi, var olan edinsel direncin fark edilmesinde gecikme, yetersiz primer rejim, hasta uyumsuzluğunu tespit etmede gecikme, uygunsuz INH profilaksisi olarak belirtilmiştir (21). Goble'ın ÇİDT serisinde, RİF direncinin gelişme nedeni olarak; ilacın düzensiz verilmesi, yan etkiler nedeniyle düzenli kullanılamaması ve RİF'in başarısız giden rejime eklenmesi sorumlu gösterilmiştir. Ender olguda ise, malabsorpsiyon RİF direnci gelişiminde örnek olarak gösterilmiştir (34). Ülkemizde Çalışır ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, bakteriyolojik takibin yapılmaması başta olmak üzere tedavi başarısızlığı kararını vermede ihmal, ilk tanı sırasında bakteriyolojik incelemenin yapılmamış olması, 6 aydan kısa süreli tedavi uygulanmış olması, düzensiz ilaç kullanımı ve tedaviye tek ilacın eklenmesi direnç gelişme nedenleri olarak gösterilmiştir (22). Tahaoğlu ve arkadaşlarının bir çalışmasında; ilk sırada ilaç öyküleri alınmadan ÇİDT tedavisi düzenlenmiş olması olmak üzere, başarısız rejime tek ilaç ekleme, uyumsuzluğu fark etmede gecikme,

yetersiz başlangıç rejimleri, direnci fark etmede gecikme, direnç raporunun yanlış değerlendirilmesi ve yetersiz süre tedavi gibi sebepler tespit edilmiştir (23). Bizim çalışmamızda ise, var olan ilaç direncinin geç fark edilmesi (%85) birinci sırada yer almıştır. Bu grupta var olan direnç raporunun doktor tarafından görülmediği, dikkate alınmadığı veya istenen direnç tetkiklerinin takip edilmediği anlaşılmıştır. İkinci sırada ise (%34) hasta uyumsuzluğu saptanmıştır. Üçüncü sırada hatalı tedavi yönetimi eski tedavilerdeki başarısızlık nedeni olarak tespit edilmiştir. Bu hastalarda, var olan tek INH veya RİF dirençli olgularda tedavinin yanlış yönetilmiş olduğu yani idame aşamasında INH+RİF ile devam edilmiş olduğu saptanmıştır. Tüm olguların sadece %15'inde ise primer ÇİD olduğu anlaşılmıştır. Yine yayma negativasyonu sağlanamayan ve radyolojik olarak düzelmenin olmadığı hastalarda ilaç direnç durumunun araştırılmamış olması da yönetsel bir hata olarak değerlendirilmiştir.

Radyolojik Tutulum:

ÇİDT olgularında, hastalığın yaygınlığını, lezyonların lokalizasyonunu, kavite varlığını ve ortaya çıkabilecek komplikasyonları takip etmek için radyolojiden faydalanılır. ÇİDT olgularında lezyonlar yaygın ya da sınırlı olabileceği gibi, tedavi sonunda harab olmuş akciğer de görülebilir. Goble'ın çalışmasında olguların %84'ünde en az bir kavitenin eşlik ettiği, çift taraflı yaygınlıkta lezyonlar görülmüştür. Hastalığın radyolojik tutulumun tedavi sonuçlarına etkisi incelendiğinde; lezyonların yaygın ya da sınırlı olmasının tedavi sonuçlarına anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür (34). Tahaoğlu'nun serisinde olguların %40'ında hastalık yaygın iken %60'ında sınırlı olup, %96 olguda da en az bir kavite görülmüştür. Hastalığın radyolojik olarak yaygın veya sınırlı olmasının tedavi sonuçlarına anlamlı etkisi olmadığı belirtilmiştir (35). Lima-Peru çalışmasında olguların %63'ünde iki taraflı kaviter parenkim tutulumu görülmüştür. Bu çalışmada da, radyolojik olarak lezyonların yaygınlığının tedavi sonuçlarına anlamlı şekilde olumsuz etkisi olmadığı söylenmiştir (40). Hong Kong'da Yew ve arkadaşları tarafından yapılan bir başkada çalışmada ise, radyolojik olarak yaygın tutulumun başarılı ve başarısız grup arasında anlamlı farklılığa yol açmadığı (sırasıyla %51, %75), ancak kavite varlığının tedavi sonuçlarına olumsuz etkisi olduğu, kaviteli olguların daha çok tedavi sonucu başarısız grupta yer aldığı görülmüştür (43). Bizim olgularımızda, %59 oranında yaygın hastalık görülürken, %41 oranında lezyonlar sınırlı saptanmış ve yaygın hastalığın tedavi sonuçlarına etkisine bakıldığında; başarısız grupta başarılı gruba göre daha çok yaygın hastalığa rastlanmış ve bu durumun anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla %74.4, %52.5, $p < 0.015$).

ÇİDT Rejimini Oluşturan İlaçlar:

ÇİDT tedavisinde, dirençli olan majör ilaçlar yerine ikinci sıra ilaçlar kullanılır. Birinci sıra ilaçlardan ise, halen duyarlı olanlara yeni rejimde de yer verilir. ÇİDT tedavisi en az biri parenteral olmak üzere 3 veya 4 ilaçtan oluşmaktadır. Goble'ın çalışmasında, önceden kullanılmayan ve basillerin duyarlı olduğu varsayılan bir parenteral ilaç ile iki oral ilaç kullanılmış, sadece aktivitesi şüpheli olan ilaçlar kullanıldığında ilaç sayısı arttırılmıştır. Etionamid, PZA, PAS, Sikloserin ve Aminoglikozid'den oluşan bir rejim uygulanmıştır. Tedavide genelde ortalama 4 ilaç kullanılırken, bazı hastalara 6 ya da daha fazla ilaç verilmiştir. Kullanılan ilaç sayısının tedavi sonuçlarına etkisine bakıldığında ise, önceki rejimlerde kullanılmış olan ilaçlara yeni rejimde fazlaca yer verilmemesinin tedavi sonuçlarını anlamlı şekilde etkilediği belirtilmiştir (34). Tahaoğlu'nun çalışmasında, hastalara ortalama 5.5 (3-9) ilaç başlanılmış, bu ilaçlardan 4.4'ü (1-8) aktif olan ilaçlardan oluşmuştur. Tüm hastalara, ortalama 6 ay boyunca Aminoglikozidler'den biri verilmiştir. Kullanılan ikinci sıra ilaç sayıları bakımından, başarılı ve başarısız grup karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılığın bulunmadığı, yeni rejimde Ofloksasin'in yer almasının ise tedavi sonuçlarını anlamlı şekilde etkileyen bir faktör olduğu belirtilmiştir (35). Lima-Peru çalışmasında ÇİDT tedavisinde ortalama 6 ilaç kullanılmış, ortalama 5'i ikinci sıra ilaçlardan oluşmuştur. Yeni rejimlerde, en az bir parenteral Aminoglikozid, Florokinolonlar, Sikloserin ve PAS en çok kullanılan ilaçlar olmuştur (40).

Yew ve arkadaşlarının çalışmasında, ÇİDT tedavisinde ortalama 4.7 ilaç kullanılmış, Ofloksasin başta olmak üzere Aminoglikozidler, Protionamid, Sikloserin, PZA ve ETB kullanılmıştır. Kullanılan ikinci sıra ilaç sayıları, tedavi sonucu başarılı ve başarısız grup arasında karşılaştırıldığında belirgin farklılığın olmadığı, bunun tedavi sonucunu etkileyen bir faktör olmadığı belirtilmiştir (43). Bir başka çalışmada; ÇİDT tedavisinde ortalama 5 ilaç kullanılmış, en sık kullanılan ilaçlar Protionamid, Sikloserin, Ofloksasin, PAS ve PZA olmuş ve kullanılan ilaçların tedavi üzerine etkileri incelendiğinde, tedavi sonucu başarılı ve başarısız grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (41). Kim'in yaptığı çalışmada, ÇİDT tedavisinde ortalama 5.3 ilaç kullanılırken, rejimde önceden kullanılmamış ve duyarlılık testleriyle aktivitesi kanıtlanmış ortalama 4.2 ilaca yer verilmiştir. Kullanılan ilaçların tedavi sonuçlarına etkisine bakıldığında, önceden kullanılmamış ve aktivitesi duyarlılık testleriyle gösterilmiş ilaçların sayısının fazla olması tedavi sonuçlarını belirgin olarak olumlu etkileyen bir faktör olarak gösterilmiştir (38). Bizim olgularımızın tedavisinde, ortalama 5.4 (4-8) ikinci sıra ilaç kullanılmıştır. İlaç öyküsüne göre aktivitesi olduğuna inanılan ve duyarlılık testleriyle

doğrulanen majör ilaçlara da rejimde yer verilmiştir. İkinci sıra ilaçlardan en sık Ofloksasin (%88), Sikloserin (%86), PAS (%83) kullanılırken, parenteral ilaçlardan başta Amikasin olmak üzere (%78) diğer Aminoglikozidler'e de yer verilmiştir. Tedavi sonucu başarılı ve başarısız grup kullanılan ikinci sıra ilaçlar bakımından karşılaştırıldığında, iki grup arasında belirgin farklılık olmadığı görülmüştür (sırasıyla 5.46, 5.51, $p > 0.739$). Genel olarak kullanılan ilaçlar bakımından diğer çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

İlaç Yan Etkileri:

ÇİDT tedavisinde, uzun süre toksik etkili, tolere edilmesi güç ilaçların kullanılması zorunludur. Tedavi sırasında, katlanması güç yan etkilerden dolayı sorumlu ilaçlar rejimden çıkarılabilir. Goble'in çalışmasında olguların %30'unda yan etkiler görülmüş, bu yan etkiler nedeniyle bir ya da daha fazla ilaç rejimden çıkarılmıştır. Özellikle tedavinin ilk üç ayında bazı ilaçlara karşı ciddi yan etkiler görülmüştür. En sık yan etki, işitme kaybı ve böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açan Amikasin ile görülmüştür. İlaç yan etkilerinin bulunması ve yan etkiler nedeniyle ilaçların rejimden çıkarılmasının tedavi sonuçları üzerine etkisi irdelenmemiştir (34). Telzak ve arkadaşlarının çalışmasında, 23 hastanın %17'sinde ilaçları bırakmayı gerektirecek kadar ciddi boyutta yan etkilerle karşılaşmış, bir hastada ototoksikite nedeniyle Kanamisin bırakılmıştır (37). Tahaoğlu'nun çalışmasında ise, olguların %39'unda yan etkiler nedeniyle bir ya da daha fazla ilacın rejimden çıkarıldığı belirtilmiştir. En sık Amikasin ile işitme kaybı, başdönmesi ve böbrek fonksiyon bozukluğu görülmüştür. Aminoglikozidler'in tümünde, işitme kaybı ve böbrek bozukluğu değişen oranlarda görülmüştür (35). Goble'in çalışmasında olduğu gibi, yan etkiler ve bunlara bağlı ilaç bırakmanın tedavi sonuçları üzerine olan etkileri belirtilmemiştir (35). Kim'in çalışmasında olguların %8.9'unda ilaçların bıraktırmaya neden olan yan etkiler görülmüştür. En sık karşılaşılan yan etki olarak; PZA ve Protionamid'e bağlı hepatit, Sikloserin'e bağlı nörolojik semptomlar, PAS kullanımına bağlı gastrointestinal etkiler ve genel kütanöz hipersensitivite reaksiyonları görülmüştür (38). Yew'in çalışmasında da, yaklaşık %40 olguda çeşitli yan etkiler görülmüş, bazı olgularda ilaçlar kesilmiştir. En sık karşılaşılan yan etkiler; otovestibüler, gastrointestinal sistemde ve merkezi sinir sisteminde görülmüştür. Tedavi sonuçları bakımından ilaca bağlı yan etkilerin bulunmasının başarılı ve başarısız grup arasında belirgin bir farka yol açmadığı saptanmıştır (43). Bizim olgularımızın %57'sinde çeşitli yan etkiler bulunurken, en sık merkezi sinir sistemine (%25), sonra vestibülokohelear sisteme, gastrointestinal sisteme ait etkiler görülmüştür. İkinci sıra ilaçlardan toksisiteye en sık neden olan ilaçlar; Sikloserin, Amikasin, PAS, Kanamisin olmuştur. Yan etkilerin

görülmesinin tedavi sonuçlarına etkisine bakıldığında; tedavi sonucu başarılı ve başarısız grup arasında anlamlı bir farka yol açtığı, yani yan etkilerin görüldüğü grupta tedavi başarısının da oransal olarak azaldığı tespit edilmiştir (sırasıyla %50.5, %72.1, $p < 0.017$). Tedavi sırasında, ilaç yan etkileri nedeniyle %35 olguda bir ya da daha fazla ilaç bırakılmak zorunda kalınmıştır. Yan etki nedeniyle ilaç kesilmesinin tedavi sonuçları üzerine etkisi araştırıldığında, tedavi sonucu başarılı grup ile başarısız grup arasında belirgin bir farklılık saptanmıştır (sırasıyla %26.3, %46.5, $p < 0.018$).

Cerrahi Tedavi:

ÇİDT tedavisinde rezeksiyonel cerrahi, önemli bir yer teşkil etmektedir. Iseman, tedavi başarısızlığına bağlı olumsuz sonuçlarla sık karşılaşmamak için, medikal tedaviye yardımcı olarak rezeksiyonel cerrahiye özellikle sınırlı hastalığı olup, kardiyopulmoner rezervi yeterli olan olgularda daha sık uyguladıklarını belirtmiştir (7). ÇİDT’da medikal tedaviye yardımcı olarak cerrahinin uygulandığı çalışmalar bulunmaktadır. Goble’ın 171 hastalık serisinde, sadece 9 hastaya cerrahi uygulanmış, cerrahi uygulanmadan önce iki hastanın kültürleri negatif olarak izlenmiştir. Cerrahi sonrası 7 hastadan 2’sinde bakteriyolojik yanıt elde edilememiş, sadece bir hastada kendiliğinden düzelen bronkoplevral fistül gelişmiştir (34). Tahaoğlu’nun 158 hastalık serisinde, %23 hastaya tedavinin ortalama 5.9. ayında (3-10) cerrahi uygulanmış, cerrahi sırasında iki hastanın yayma ve kültürleri pozitif olduğu belirtilmiştir (35). Iseman’ın 29 hastalık cerrahi serisinde, ortalama 5. ayda (2-12) cerrahi uygulanmış, sadece 9 hastada yayma ve kültür negatifliği sağlanmıştır. Olguların 27’sinde iki taraflı hastalık bulunduğu ancak, rezeksiyon uygulanan tarafta lezyonların yoğunlaştığı belirtilmiştir (30). Kır’ın 27 olguluk cerrahi serisinde, cerrahiden önce ortalama 5.8 (4-8) ay ÇİDT tedavisi uygulanmış, biri hariç hastaların tümünde yayma ve kültür negativasyonu sağlanmıştır. Kır’ın serisinde de 16 hastada tek taraflı kavitesi olan iki taraflı lezyonlar görülmüştür (44). Sung tarafından Güney Kore’de yapılan 27 olguluk cerrahi seride, cerrahi öncesinde geçen süre ortalama 15 ay olup, 11 hastada pre-op yayma ve kültür negativasyonu sağlandığı belirtilmiştir. İki taraflı lezyonlar %70 olguda görülürken, lezyonların büyük kısmı tek tarafa lokalize olduğu söylenmiştir (31). Çin’de yapılan başka bir çalışmada, 27 tane cerrahi uygulanan ÇİDT olgusu dört grupta incelenmiştir: Birinci grupta medikal tedaviye rağmen yayma-kültür pozitifliği devam eden 6 hasta, ikinci grupta hastalığın yaygınlığı ve direnç durumunun tedavi başarısızlığına neden olabileceği düşünülen 15 hasta, üçüncü grupta tedavinin ilerleyen aşamasında relaps nedeniyle cerrahi yapılma kararı verilen olgular ve dördüncü grupta ciddi hemoptizi nedeniyle cerrahi kararı alınan olgular yer almıştır. Birinci

grupta ortalama cerrahi öncesi süre 20.6 ay, ikinci grupta 4.5 ay, üçüncü grupta 14.2 ay, son grupta 13 ay olup, birinci grupta post-op 5 olguda, ikinci grupta 13 olguda, üçüncü grupta 5 olguda ve son grupta 1 olguda bakteriyolojik yanıt sağlanmıştır (45). Bizim serimizde 34 hastaya (%24) medikal tedaviye yardımcı olarak cerrahi uygulanmıştır. Cerrahiden önce ortalama 7.6 ay (3-15) ilaç tedavisi uygulanmıştır. Cerrahi uyguladığımız hastaların tümünde yayma-kültür negativasyonu sağlanmıştır. Uzun dönemde nüksleri önlemek amacıyla cerrahi tercih edilmiştir. 4 olguda harap akciğer bulunurken, geri kalan bütün olgularda en az bir kavite bulunmuştur, bu nedenle yayma-kültür negatif olmalarına rağmen kaviter lezyonların uzaklaştırılması için cerrahi uygulanmıştır.

Yayma ve Kültür Negativasyon Zamanı:

ÇİDT tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, yayma ve kültür negativasyon zamanları farklılıklar göstermektedir. Goble'in serisinde tedavinin başlangıcından, üst üste negatif kültür sağlanana kadar geçen süre ortalama 2 ay (1-8) iken, Tahaoğlu'nun serisinde ortalama 1.9 ay (1-9) içinde kültür negativasyonu elde edilmiştir (34-35). Telzak'ın çalışmasında, 25 hastalık seride ise bakteriyolojik yanıt için geçen süre ortalama 126 gün, yani 4 ay olmuştur (37). Yew'in serisinde kür sağlanan grupta yayma negativasyonu ortalama 1.7 ay (1-5), kültür negativasyonu ortalama 2.1 ayda gerçekleşirken, kür grubunda tedavi süresi 14.5 ay (9-24) olarak belirtilmiştir (43). Lima-Peru çalışmasında, yayma ve kültür konversiyonu ortalama bir ayda gerçekleşmiş, tedavi süresi ortalama 23 ay olmuştur (40). Park'ın çalışmasında, kültür negativasyonu için ortalama 2 ay (1-10) gerekli olmuştur (41). Kim'in çalışmasında, kür olan grupta kültür negatifliği ortalama 2.1 ayda (1-13) sağlanmıştır. Tedavi süresi, hem kür grubunda hem de başarısız grupta ortalama 23 ay olmuştur (38). Bizim olgularımızda ise, kültür negativasyonu, ortalama 2 ay (1-9) içinde ve toplam 132 (%93) olguda sağlanmış ancak, 8 olguda tedavi devam ederken pozitifleşme görülmüştür. Tedavi süresi, kür grubunda ortalama 25 ay (18-36), başarısız grupta ise ortalama 18 ay olmuştur. Kültür konversiyon zamanı ve tedavi süresi açısından çalışmamızda, diğer çalışmalarla benzerlik saptanmıştır. **Sonuç olarak; ÇİDT uygun tedavi rejimi oluşturulup, bu tedaviyi uygulamak için gerekli koşulları sağlayacak özelleşmiş bir merkezde, bu konuda deneyimli uzmanlarca başarı ile tedavi edilebilir bir hastalıktır. İlaç tedavisinin yanı sıra, uygun olgularda rezeksiyonel cerrahinin de yardımıyla daha yüksek kür oranlarına ulaşmak ve relapsları önlemek mümkün olacaktır.**

SONUC

Tüberküloz, günümüzde halen tanı, tedavi ve hasta uyumunun sağlanmaması gibi birçok yönden tam olarak başarı sağlanamayan bir hastalık iken, son yıllarda ÇİDT giderek artarak sadece gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde değil, gelişmiş ülkelerde de çok önemli bir sorun oluşturur hale gelmiştir. ÇİDT, tüberküloz tedavisinde düzensiz ya da yetersiz rejimlerin kullanılması ve tüberküloz kontrol programlarının iyi şekilde yönetilememesi nedeniyle sık karşılaşılan bir sorun haline gelmiştir. Ülkemizde; düzensiz ve yetersiz tedavi uygulamaları, tüberküloz tedavisi yönetiminin direkt gözetim altında olmaması ve hastaların sosyoekonomik şartlarının iyi olmamasına bağlı tedavi uyum sorunu nedenleriyle ilaç direnci giderek önem kazanan bir problem haline gelmiştir.

ÇİDT hastalarının tedavileri, diğer tüberküloz hastalarına göre çok daha zor ve zahmetlidir. Hastanede yatış süresinin uzun olması, 18-24 ay süreyle daha toksik, zor tolere edilebilen, yan etkileri oldukça fazla ilaçların kullanılması ve uygun olgularda yüksek risk taşıyan rezeksiyon cerrahisinin tedaviye eklenmesi nedeniyle özelleşmiş merkezlerde bile başarı oranları belli düzeylerde kalmaktadır. Elbette sağlık yönünden olduğu kadar toplumsal açıdan da bir problem oluşturan ÇİDT olgularının, kendi haline terk edilmeden konu ile ilgili eğitilmiş uzmanların çalıştığı, yeterli sağlık personeli, laboratuvar olanaklarının ve ilaç kaynaklarının sağlandığı özelleşmiş bu merkezlerde tedavi edilmeleri için tüm olanaklar sonuna kadar kullanılmalıdır.

ÇİDT'un tedavisinde deneyimli olan kliniğimizde, bu olgulara yatırılarak ilaç öyküsü ve direnç testlerine göre yeniden oluşturulan rejimlerle tedavi uygulanmıştır. 142 olgunun % 70'inde kür sağlanırken, üç yıl süreyle nüks açısından takip edilen 92 olguda nüks görülmemiştir. Olgularımızın % 24'üne rezeksiyon cerrahisi uygulanmıştır ve cerrahi uygulanan olgular arasında kür oranı % 88 olarak saptanmıştır. Rezeksiyon cerrahisinin uygulanması tedavi sonuçlarını olumlu etkileyen bir faktör olup, önceki tedavi rejimlerinde Ofloksasin ve Protionamid kullanımının tedavi sonuçlarını olumsuz etkilediği tespit edilmiştir. Hastalık yaşının uzun olması, KOAH gibi ek hastalıkların bulunması, hastalığın yaygın olması, önceki rejimlerde kullanılan ilaç sayısının fazla olması, ilaç yan etkileri ve yan etkiler nedeniyle ilaç kesilmesinin tedavi sonuçlarını olumsuz olarak etkileyen diğer faktörler olduğu anlaşılmıştır.

ÇİDT olgularının artık ülkemiz şartlarında da başarı ile tedavi edilebildiği açıktır. Ancak amacımız ilaç direnci gelişimine neden olacak şartları ortadan kaldırmak ve ÇİDT olgularının doğmasına engel olmak olmalıdır. Bunun için, DSÖ'nün önerdiği gibi Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi (DGTS) uygulanmalıdır. Tüm yeni yayma pozitif akciğer tüberkülozu olgularına INH+RİF+ETB/SM+PZA ile tedaviye başlanılmalı ve bu olguların ilaçların her bir dozunu zamanında, eksiksiz ve sürekli alması sağlanmalıdır. Yeni olgularda tanı ve takip mutlaka bakteriyolojik yöntemle olmalı, tedavi kısa süreli (6 ay) ve gözetimli olmalı, ilaçlar her koşul altında sürekli, ücretsiz sağlanmalı, hastalarla ilgili kayıtlar gerektiği gibi tutulmalı ve tüm bunları sağlamak üzere politik irade ortaya konmalıdır (3).

ÖZET

Çalışmamızda tanı konulmuş 142 HIV (-) ÇİDT'lu hastanın tedavi sonuçları, tedavi sonuçlarına etki eden faktörler ve nüks oranları incelenmiştir.

1994-2000 yılları arasında merkezimize başvurup, ÇİDT tanısı konan ve tedavi uygulanan erkek hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 39 ± 11 (16-65) olarak saptanmıştır. Olguların 64 (%45.1)'ü İstanbul içinden, 78 (%54.9)'i İstanbul dışından başvurmuştur. %87.3 (124) olguda aile öyküsü mevcuttur. Olgular klinikte ortalama 261.7 ± 127.6 (68-978) gün kalmışlardır. 142 hastadan 63'ünde (%44.4) KOAH ve D.M gibi ek hastalıklar bulunmuştur. Olgularımızın hastalık yaşı ortalaması 7.87 ± 7.55 (0-35) yıl bulunmuştur.

Radyolojik olarak; hastaların %59.2'sinde lezyonlar yaygın iken, %40.8'inde sınırlı bulunmuştur. İlaç duyarlılık test sonuçlarına göre; ortalama 3.88 ± 1.41 ilaca karşı direnç tespit edilmiştir (2-7). Tedavide kullanılan ikinci sıra ilaç sayısı 5.48 ± 0.78 (4-8) olmuştur. Olguların %64.1'inde ilaç yan etkileri görülürken, en sık karşılaşılan yan etkiler santral sinir sistemi ve iştme ile ilgili olmuştur. Kür sağlanan grupta ortalama tedavi süresi 24.91 ± 4.38 (18-36) ay olmuştur. Yayma ve kültür negatifliği ortalama 2.2 ± 1.64 ay içinde gerçekleşmiştir. 142 hastadan 34 (%24)'üne cerrahi uygulanmıştır. Cerrahi zamanı ortalama 7.62 ± 3.09 (3-15) ayda olmuştur. 142 olgudan 99'unda (%70) kür sağlanırken, 9 (%6) olguda tedavi başarısızlığı, 15 (%11) olguda tedavi terki ve 19 (%13) olguda ölüm saptanmıştır. Cerrahi uygulanan grupta tedavi sonuçları: Kür % 88 (30/34), tedavi başarısızlığı % 3 (1/34), tedavi terki %3, ölüm %6 (2/34) iken, cerrahi uygulanmayan grupta ise: Kür %64 (69/108), tedavi başarısızlığı %7 (8/108), tedavi terki %13 (14/108) ve ölüm %16 (17/108) olarak saptanmıştır. Kür sağlanan 99 hastadan 92'ü nüks için ortalama 19 ay (12-72) takip edilmiş ve bu hastaların hiç birinde nüks görülmemiştir.

Tedavi sonuçlarına etki eden faktörler incelendiğinde; yaş, yerleşim yeri ve ÇİDT tedavisinde kullanılan ortalama ilaç sayısının tedavi sonucu üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görülürken, KOAH varlığı, önceki rejimlerde Ofloksasin ve Protionamid kullanımı, yaygın hastalık, hastalık yaşının uzun olması, edinsel direnç varlığı, ilaç yan etkilerinin bulunması ve bu nedenle ilaç kesilmesi tedavi sonuçlarını olumsuz etkileyen faktörler olarak saptanmıştır. Cerrahi uygulamasının ise, tedavi sonucunu olumlu yönde etkileyen bir faktör olduğu anlaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. İmecik O. Tüberküloz tedavisinin tarihçesi. Toraks Derneği 2. Yıllık Kongresi Tüberküloz Kurs Notları, Antalya. 1998: 1-2.
2. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 1996: 396-401.
3. T.C Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Dünyada Durum. Türkiye’de Tüberküloz Kontrolü için Başvuru Kitabı, Ankara. 2003: 7-8.
4. Small P, Fujiwara P. Management of tuberculosis in USA. New Engl J Med. 2001 ; 345 (3): 189-200.
5. Özkara Ş. Tüberkülozda ilaç direnci gelişiminin nedenleri. Toraks Derneği 2.Yıllık Kongresi Tüberküloz Kurs Notları, 1998: 69-72.
6. Mendez AP, Raviglione MC, Laszlo A. Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 1994-1997. New Engl J Med.. 1998; 338 (23): 1641-1649.
7. Iseman MD. Treatment of multidrug resistant tuberculosis. New Engl J Med.. 1998 ; 329 (11) : 784-791.
8. Crofton J, Chaulet P. Guidelines for the management of drug resistant tuberculosis. Geneva : World Health Organization, 1997.
9. T.C Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Olgu Tanımları. Türkiye’de Tüberküloz Kontrolü için Başvuru Kitabı, Ankara. 2003: 18-42.
10. Global Tuberculosis Programme. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. 2nd ed. Geneva: World Health Organisation, 1997.
11. Bilgiç H. Tüberküloz tedavisi. Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi. Tüberküloz Kurs Notları, Antalya. 2000: 26-35.
- 12.Çalışır H. Tüberküloz tedavi ilkeleri. Toraks Derneği 2. Yıllık Kongresi Tüberküloz Kurs Notları, Antalya. 1998 : 28-34.
13. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short course chemotherapy. Tubercle. 1985; 66: 219-225.
14. Initial Therapy for Tuberculosis in the era of Multidrug Resistance: Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993; 42 (RR-7): 1-8.
15. Toman K. Tuberculosis case finding and chemotherapy, Questions and Answers.WHO Publication. Geneva. 1979: 84-96.

16. Gangadharam PRJ. Drug resistance in tuberculosis. *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach*. Marcel Dekker, Inc, New York. 1993: 291-320.
17. Iseman MD. İlaça dirençli tüberküloz. *Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu Çeviren: Ş. Özkara: Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul*. 2002: 323-350.
18. Telenti A. Genetics of drug resistance in tuberculosis. *Clin Chest Med.*1997; 18: 55-64.
19. Tahaoğlu K. Tüberkülozda direnç gelişimi ve çok ilaca dirençli tüberkülozda tanı ve tedavinin esasları. *Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi. Tüberküloz Kurs Notları, Antalya*. 2000: 45-52.
20. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 1998;2(1):10-15.
21. Mahmoudi A, Iseman MD. Common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *JAMA*. 1993; 270(1): 65-68.
22. Çalışır H, Ulukavak T, Türker G, Özkara Ş, Öğretensoy M. Tüberküloz'da tedavi başarısızlığına neden olan etkenler. *Solunum Hastalıkları*. 1997; 8(2): 225-233.
23. Tahaoğlu K, Hatipoğlu T, Sevim T, Ataç G, Güngör G. Edinsel çok ilaca dirençli tüberküloz olgularının önceki tedavi kararlarındaki hatalar. *Solunum Hastalıkları*. 1998; 9 (2): 251-259.
24. Kent JH. The epidemiology of multidrug resistant tuberculosis in the USA. *Medical Clinics of North America*. 1993; 77 (6): 1391-1409.
25. Espinal MA, Adalbert L, Simonsen L. Global trends in resistance to anti tuberculosis drugs. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(17): 1294-1303.
26. Tahaoğlu K, Kızgın Ö, Karagöz T. High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle and Lung Diseases*. 1994; 75: 324-328.
27. Kılıçarslan Z, Albal H, Kıyan E, Aydemir N. Drug resistance in pulmonary tuberculosis in Istanbul. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2002; 21(10): 763-764.
28. Farmer P, Kim JY, Mitnick CD, Becerra M. Protocol for the implantation of individualized treatment regimens for multidrug resistant tuberculosis in resource poor settings. In: Espinal MA, ed. *Multidrug Resistant Tuberculosis: Basis for development of an evidence-based case management strategy for MDR Tb within the WHO's DOTS strategy*. Geneva: WHO, 1999: Part 5.
29. Rieder H. Active agents other than essential drugs and drug classes in: *Interventions for Tuberculosis Control and Elimination*. International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2002 : 153-165.

30. Iseman MD, Madsen L, Goble M. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 623-625.
31. Sung SW, Kang CH, Kim YT. Surgery increased the chance of cure in multidrug resistant pulmonary tuberculosis. *Eur. J. Cardio-thoracic Surgery.* 1999; 16: 187-193.
32. Espinal M. The global situation of MDR-TB. *Tuberculosis.* 2003; 83: 44-51.
33. Canetti G, Fox W, Khomenko A, Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull. World Health Organ.* 1969; 41: 21.
34. Goble M, Iseman MD, Madsen LA. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *New Engl. J. Med.* 1993; 328: 527-532.
35. Tahaoğlu K, Törün T, Sevim T, Ataç G. The treatment of multidrug resistant tuberculosis in Turkey. *New Engl. J. Med.* 2001; 345(3): 170-174.
36. Farmer P, Kim JY. Community based approaches to the control of multidrug resistant tuberculosis: Introducing DOTS-plus. *BMJ.* 1998; 317: 671-674.
37. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S. Multidrug resistant tuberculosis in patients without HIV Infection. *New Engl. J. Med.* 1995; 333: 907-911.
38. Kim JH, Hong YP, Kim SJ, Lew WJ. Ambulatory treatment of multidrug resistant tuberculosis patients at a chest clinic. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5(12): 1129-1136.
39. Robert J, Trystram C, Truffot-Pernot C. Multidrug resistant tuberculosis in surveillance in France. *Eur Respir J.* 2003;22: 833-837.
40. Mitnick C, Bayona J, Palacios RN. Community based therapy for multidrug resistant tuberculosis in Lima-Peru. *New Engl. J. Med.* 2003; 348: 119-158.
41. Park SK, Kim CT, Song D. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2 (11) : 877-884.
42. Schwobl V, Decludt B, De Benoist GT. Multidrug resistant tuberculosis in France 1992-4: Two case control studies. *BMJ;* 317: 630-632.
43. Yew WW, Chan CK, Chau CH. Outcome of patients with multidrug resistant tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin containing regimens. *CHEST* 2000; 117: 744-751.
44. Kır A, Tahaoğlu K, Okur E, Hatipoğlu T. Role of surgery in multidrug resistant tuberculosis: Results of 27 cases. *Eur J Cardio-thoracic Surgery.* 1997; 12: 531-534.

45. Ching CY, Yu MC, Bai KJ, Suo J. Pulmonary resection in the treatment of patients with pulmonary multidrug resistant tuberculosis in Taiwan. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2001; 5(3): 272-277.
46. Iseman MD. Correspondence: multidrug resistant tuberculosis. *New Engl. J. Med* 1996; 334: 267.
47. Gerlins WA, Altena R, De Lange WC. Multidrug resistant tuberculosis: Long term treatment outcome in the Netherlands. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2000; 4(8): 758-764.
48. Van Leuven M, De Groot M, Shean PK. Pulmonary resection as an adjunct in the treatment of multiple drug resistant tuberculosis. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63: 1368-1373.

KISALTMALAR

Amk:	Amikasin
Amk/Klv:	Amoksisilin-Klavunat
BCG:	Bacille Calmetto Guerin
CDC:	Centre for Diseases Control (Hastalıklar Kontrol Merkez)i
ÇİD:	Çok İlaça Direnç
ÇİDT:	Çok İlaça Dirençli Tüberküloz
D.M:	Diabetes mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ETB:	Etambutol
GIS:	Gastrointestinal Sistem
HIV:	Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün yetmezlik Virüsü)
INH:	Izoniazid
IUATLD	International Union against Tuberculosis and Lung Diseases (Tüberküloz ve akciğer hastalıklarına karşı uluslar arası oluşum)
Kap:	Kapreomisin
Kla:	Klaritromisin
Klof:	Klofazamin
Kms:	Kanamisin
KOAH:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
M. tb:	Mikobakterium tuberkülozis
OfI:	Ofloksasin
PAS:	Para-amino Salisilik Asit
Prom:	Protionamid
PZA:	Pirazinamid
RİF:	Rifampisin
Rfb:	Rifabutin
Skls:	Sikloserin
SM:	Streptomisin
SSS:	Santral Sinir Sistemi
Tias:	Tiasetazon
VKS:	Vestibulokohlear Sistem