

TC  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
4. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ  
ŞEF: DOÇ. DR. TURAN KARAGÖZ

**DOTS-PLUS UYGULANAMAYAN ANCAK TEDAVİSİ  
TEK MERKEZDEN YÖNETİLEN ÇOK İLACA DİRENÇLİ  
TÜBERKÜLOZ OLGULARINDA TEDAVİ SONUÇLARI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. DİLDAR DUMAN**

**İstanbul 2007**

## ÖNSÖZ

Engin bilgi ve tecrübesiyle uzmanlık eğitimimde büyük emeği geçen, hoşgörü, sevgi ve desteğini hiçbir zaman eksiltmeyen çok değerli hocam Şef Doç. Dr. Turan Karagöz'e,  
Sağladığı olanaklarla uzmanlık eğitimimi başarıyla sürdürmemi sağlayan Başhekimimiz Şef Doç. Dr. Semih Halezaroğlu'na,  
Hastanemiz Göğüs Hastalıkları klinik şefleri Şef Dr. Hatice Türker, Şef Doç. Dr. Kemal Tahaoğlu, Şef Dr. Esen Akkaya, Şef Doç. Dr. Reha Baran, Şef Doç. Dr. Haluk Çalışır, Şef Doç. Dr. Adnan Yılmaz, Şef Dr. Melahat Kurutepe, Şef Dr. Armağan Hazar, Şef Doç. Dr. Attila Saygı'ya, Göğüs Cerrahisi klinik şefleri Dr. Ali Atasalihi, Doç. Dr. Asım Kutlu, Doç Dr. İrfan Yalçinkaya'ya  
S.B Göztepe E.A. Hastanesinde dahiliye rotasyonum süresince sonsuz şefkatini ve desteğini esirgemeyen 4. Dahiliye Klinik Şefi Dr. Yavuz Erman'a, Radyodiyagnostik Klinik Şefi Alper Hayırlıoğlu'na, S.B İstanbul E.A. Hastanesi İntaniye Klinik Şefi Dr. Muzafer Fincancı'ya,  
Yoğun bakım eğitimimde ve her zaman aktardıkları bilgi, beceri ve güven için Dr. Tülay Yarkın'a, Dr. Zuhal Karakurt'a,  
Uzman olarak bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Şef Yard. Dr. Servet Civelek Bulum, Dr. Oğuz Aktaş, Dr. Meltem Çoban Ağca'ya,  
İçten desteği ve sevgisi için Dr. Leyla Yağcı Tuncer'e  
Eğitimimde ve tezimdeki katkıları ve dostluğu için Dr. Özlem Yazıcıoğlu Moçin'e,  
Başarılarından ve dostluğundan gurur duyduğum Dr. Pınar Pazarlı'ya,  
Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,  
Dördüncü Göğüs Hastalıkları Kliniğinin tüm hemşire ve çalışanlarına,  
Her zaman yanımda olan fedakar anneme,  
Hayattaki duruşlarıyla bana hep güven ve onur veren iki erkeğe: sevgili babam ve sevgili eşime,

*Sonsuz Teşekkürler...*

## **İÇİNDEKİLER**

|                            |              |
|----------------------------|--------------|
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ:</b>   | <b>1</b>     |
| <b>2. GENEL BİLGİLER:</b>  | <b>2-27</b>  |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM:</b> | <b>28-45</b> |
| <b>4. TARTIŞMA:</b>        | <b>46-50</b> |
| <b>5. SONUÇ:</b>           | <b>51</b>    |
| <b>6. ÖZET:</b>            | <b>52</b>    |
| <b>7. KAYNAKLAR:</b>       | <b>53-56</b> |

## GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyanın en eski hastalıklarından biri olan tüberküloz (tb), günümüzde de global bir sağlık sorunu oluşturmaya devam etmektedir. 1943 yılında Streptomisin (SM) in bulunmasıyla tüberkülozda ilaç tedavisi dönemi başlamış, ancak bununla birlikte ilaç direnci problemi de ortaya çıkmıştır. 1970’lerde Rifampisin (RIF) in kullanılmasıyla birlikte ise çok ilaca dirençli tb (ÇİD-TB) kavramı hayatımıza girmiştir (1).

ÇİD-TB majör tb ilaçlarından en az izoniazid (INH) ve RIF’e direnç bulunması halidir. ÇİD-TB insan eliyle oluşturulmuş bir kavramdır. Kötü tb kontrol programı ve majör tb ilaçlarının uygunsuz kullanımı sonucu ortaya çıkar (2).

ÇİD-TB , ilaca hassas tüberküloza göre tedavisi oldukça zor olan, tedavisinde daha pahalı, etkinliği daha az ama toksisitesi fazla olan ilaçların kullanıldığı bir hastalıktır (3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ÇİD-TB un global kontrolünü sağlayabilmek için 1999’da Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi (DGTS-Artı veya DOTS- Plus) ni önermiştir. Ancak DOTS-Plus her bölgede tam anlamıyla uygulanamamaktadır ve ÇİD-TB tedavisinde kür oranları ülkeden ülkeye oldukça farklılıklar göstermektedir (1).

Biz de bu çalışmamızda DOT-Plus uygulanamayan ancak tedavisinin başından sonuna kadar tek merkezden yönetilen ÇİD-TB olgularımızda kür oranlarını ve buna etki eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### Tarihçe:

Tüberküloz, insanlık tarihinin en eski hastalıklarından birisidir. İlk olarak Milattan önce 4. yüzyılda Hipokrat tarafından *fitizis* olarak tanımlanmıştır (4,5). İnsanlık tarihinin geçmiş yıllarında hastalık daha çok sporadik olarak bulunurken, sanayi devrimi Avrupasında salgın hastalık boyutuna dönüşmüş ve mortalite yüksek boyutlara ulaşmıştır. 19. yüzyılda sanatoryumlarda hastaların bir kısmının yoğun istirahatle iyileştiği gözlemi, dünyanın her tarafında sanatoryumların hızla yayılmasına yol açmıştır. Tüberküloz tedavisinde özellikle bireylerin iyileştirilmesine yönelik girişimler ise 19. yüzyılda başlamıştır (6).

Tb basili ilk defa 1882’de Robert Koch tarafından izole edilmiştir (7).

1922’de Calmette-Guerin tarafınan BCG aşısının bulunmasından sonra Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1947’den itibaren BCG aşılama kampanyaları teşvik edilmiştir (6). 1945 yılında Streptomisin (SM)’in bulunması ile tüberkülozda kemoterapi dönemi başlamıştır. Ancak sonrasında SM’in tek başına kullanılmasıyla bu ilaca rezistans geliştiği ve tüberkülozun monoterapi ile tedavi edilmeyeceği anlaşılmıştır. 1948 yılında paraaminosalisilik asit (PAS) ve 1952’de izoniazid (INH)’in bulunması ile kombinasyon tedavileri oluşturulmuş ve tb tedavisinde önemli bir adım atılmıştır (7). 1960’lı yılların ortasından sonra Wallace Fox Hindistan’daki Madras Tb Merkezinde yaptığı çalışmayla, hastaların hastanede yatmadan , ayakta tedavi edilebileceğini göstermiştir. 1964 yılında ilk intermitan tedavi ile INH ve SM enjeksiyonu ayakta başvuran hastalara uygulanmıştır. Böylece, günümüzde Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi (DGTS)’ne temel oluşturacak gözetim komponenti ilk kez uygulamaya girmiştir (6). 1967 yılında Rifampisin (RIF)’in keşfi ile Tb tedavi süresinde kısalma ve tedavi başarısında artış sağlanmıştır. INH, PZA ve RIF’in birlikte kullanılmasıyla kısa süreli kemoterapi diye adlandırılan tedavi rejimleri oluşturulmuş ve tb tedavi süresi 18-24 aydan 6 aya indirilerek, yeni bir dönem başlamıştır (7).

1980’li yıllarda , HIV salgınının özellikle Afrika’da önemli boyutlara ulaşması, ekonomik kriz, artan göç, büyük şehirlerdeki kalabalık yaşam gibi nedenlerle tüberküloz hasta sayısında artış görülmüştür. Bu artış ile tüberküloza karşı azalan ilgi yeniden artmıştır (8).

1991 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) , 2000 yılı için hedefler belirlemiştir. Bu hedefler bulaştırıcı hastaların %85'inin kür edilmesi, %70'inin bulunmasıdır.

DSÖ bu deneyimler sonucunda DGTS'i önermiştir. 2002 yılında ise etkin tb kontrolü için genişletilmiş DGTS çerçevesini yayınlamıştır. Ancak zaman içerisinde düzensiz ya da yetersiz ilaç kullanımı, kötü yönetilen tb kontrol programları ilaca dirençli tüberkülozun artışına yol açmıştır. Bu nedenle ilaç direnci, bir ülkedeki tb tedavi programının iyi bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (9).

Günümüzde HIV ve tb, dirençli tb, çok ilaca dirençli tb ve 2006 yılında tanımlanan XDR tb, tüberkülozun sorunlu alanlarını oluşturmaktadır (6, 10).

### **Epidemiyoloji:**

DSÖ'nün raporuna göre, dünya nüfusunun üçte birinin (1.9 milyar kişi) tb basili ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. 2006 yılı raporunda, 2004'de 3.9 milyonu yayma pozitif, 8.9 milyon yeni tb olgusu olduğu bildirilmiş, 1.7 milyon kişi tüberkülozdan ölmüştür (1). Tb tedavi edilebilir enfeksiyon hastalıkları içinde halen en sık ölüme neden olan hastalıktır (11). Tb hastalarının çoğu 15-49 yaş arasındadır (1). Dünyadaki tb hastalarının %80'ini, yüksek hasta yükü olan ülkeler olarak tanımladığımız 22 ülke barındırmaktadır. Bunlardan en çok hastanın bulunduğu 5 ülke Hindistan, Çin, Bangladeş, Filipinler ve Güney Afrika'dır (12). 1980'den sonra özellikle Afrika'da HIV- tb birlikteliği büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (11).

Dünya çapında bir diğer önemli sorun ilaca dirençli tüberkülozdur. Tb tedavisinin temel ilaçları olan izoniazid (INH) ve rifampisin (RIF)'e karşı direnç oluşması ve kötü tb kontrol programının bir sonucu olarak ortaya çıkan çok ilaca dirençli tb (ÇİD-TB) Rusya Federasyonu'nda %13.7, Özbekistan'da %13.2, Estonya'da %12.2 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur (6).

Ülkemizde tüberkülozun durumu değerlendirildiğinde, hastalık insidansı açısından, başarılı kontrol programı uygulanmış ülkeler ile kötü programlar uygulanmış ülkeler arasında bir konumunun olduğu görülmektedir. Hastalık insidansı Avrupa ülkelerinin çoğunda yüzbinde 20'den az iken, Hindistan, Bangladeş, Çin gibi ülkelerde yüzbinde 100'ün hatta yüzbinde 200'ün üstündedir (12). Türkiye için Verem Savaş Dispanseri (VSD) tarafından DSÖ'ye 2004 için bildirilen olgu sayısı 19943, insidans yüzbinde 28'dir (1,13).

Ülkemizde dirençli tb için çeşitli rakamlar bildirilmektedir. Özellikle ÇİD-TB için yeni ve eski vakalarda saptanan ilaç direnç oranları % 4.8 ile %17.2 arasında değişmektedir (6).

## Tanımlar:

Hastalık tedavi öyküsüne göre tb olguları şu şekilde sınıflandırılırlar:

**Yeni olgu:** Daha önce hiç tb tedavisi almamış, ya da bir aydan daha kısa süre tedavi görmüş hastalardır (12).

**Eski olgu:** Daha önce en az bir ay süreyle tedavi görmüş hastalardır. Bu tanım, nüks, tedavi başarısızlığı, tedaviyi terkten dönen olgu ve kronik olguları içermektedir (12).

- **Nüks olgu (Relaps):** Geçmişte tüberkülozun herhangi bir formu nedeniyle tam bir tedavi görüp, tedavisini başarıyla tamamlamış hastanın yeniden basil pozitif hale gelmesidir (12).
- **Tedavi başarısızlığı (Failure):** Yeni tanı konulmuş ve tedavinin beşinci ayında veya sonrasında alınan balgam örneklerinde yayma veya kültür ile basil pozitifliğinin devam etmesi ya da ortaya çıkmasıdır (12).
- **Tedaviyi terkten dönen olgu:** Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verdikten sonra yeniden yayma pozitif olarak başvuran hastalardır (12).
- **Kronik olgu:** Nüks, ara verme ya da tedavi başarısızlığı nedeniyle uygulanan yeniden tedavi rejiminin sonunda hala basil pozitif bulunan hastalardır (12).

Kronik olgu, DSÖ'nün yeniden tedavi rejiminin direk gözetim altında verilmesine rağmen başarısızlıkla sonuçlanması halidir. İlaçlar düzenli olarak verildiyse, beşinci ay ve sonrasında basil pozitifliğinin devam etmesi, izoniazid ve rifampisinden en az bir veya ikisine karşı direnç varlığını aklımıza getirmelidir (2).

## Tedavi tanımları:

- **Kısa süreli tedavi:** INH, RIF ve PZA içeren, bunların yanına EM ya da SM eklenerek 6 ay süreyle verilen tedavi şeklidir. Başlangıç (inisyal) faz ve idame fazdan oluşur (12).
- **Yeniden tedavi rejimi:** İlk 3 ayında PZA ve ilk 2 ayında SM ile desteklenen ve tüm tedavi süresi olan 8 ay boyunca INH, RIF ve EMB den oluşan tedavidir (12).
- **Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT):** Tb hastasının tüm tedavi süresince, ilaçlarının her dozunu denetlenen bir görevli ya da sorumlu kişinin gözetiminde içmesi ve bu durumun kaydedilmesi esasına dayanan tedavi şeklidir (12).

**Tablo 1: Tüberküloz olgularının kategori ve kategorilerine göre tedavi rejimleri şu şekildedir:**

| TÜBERKÜLOZ TEDAVİ KATEGORİSİ | TÜBERKÜLOZ HASTALARI                                                                                                                           | TÜBERKÜLOZ TEDAVİ REJİMLERİ                                 |                                                |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                              |                                                                                                                                                | BAŞLANGIÇ FAZİ<br>(GÜNLÜK veya HAFTADA 3 KEZ)               | İDAME FAZİ<br>(GÜNLÜK veya HAFTADA 3 KEZ)      |
| <b>I</b>                     | Yeni yayma pozitif AC TB;<br>Yaygın parankim tutulumu olan yeni yayma negatif AC TB;<br>AC dışı tüberkülozun ağır formları;<br>HIV(+) hastalar | 2 ay<br>INH+RMP+PZA+EMB<br>(veya SM) <sup>a</sup>           | 4 ay INH+RMP veya<br>6 ay INH+EMB <sup>b</sup> |
| <b>II</b>                    | Eski yayma pozitif AC TB:<br>Nüks<br>Tedavi başarısızlığı <sup>c</sup><br>Tedaviye ara verip dönen                                             | 2 ay<br>INH+RMP+EMB+PZA<br>+SM /<br>1 ay<br>INH+RMP+PZA+EMB | 5 ay INH+RMP+EMB                               |
| <b>III</b>                   | Yeni yayma negatif AC TB<br>(kategori I'in dışındakiler) ;<br>AC dışı tüberkülozun daha hafif formları                                         | 2 ay<br>INH+PZA+RMP+EMB<br>(veya SM) <sup>d</sup>           | 4 ay INH+RMP veya<br>6 ay INH+EMB <sup>b</sup> |
| <b>IV</b>                    | Kronik olgu veya MDR-TB<br>(gözlem altında yapılmış bir yeniden tedaviden sonra hala yayma pozitif hasta)                                      | Hastaya özel veya standart yeni tedavi rejimleri ile tedavi |                                                |

#### **Kategori 4 Olgular:**

Tb hastasını kategori 4 olarak değerlendirmeden ve 2. sıra ilaçlardan oluşan bir tedavi rejimi belirlemeden önce hastanın yer aldığı kategori, aldığı tb rejimi, tedavi sonucu, daha öncesinde 2. sıra ilaç kullanıp kullanmadığı önem taşır. Ayrıca bu gruplar, bölgelerin veya ülkelerin epidemiyolojik bilgilerini oluşturma açısından değerlidir.

Balgamında ÇID-tb gösterilen veya ÇID-tb düşünülen kronik olgular kategori 4'de yer alır. Bu olguları:

- Yeni kategori 4 olgular (Daha önce hiç tb tedavisi görmemiş veya bir aydan daha kısa süre tb tedavisi almış olgulardır. Bu hastalar Kategori 1 olarak ele alınmış, tedavinin başında rezistans saptanarak, Kategori 4'e alınmıştır.)
- Daha öncesinde 1. sıra ilaçlarla bir ay veya daha uzun süre tedavi görmüş kategori 4 olgular
- Önceki tedavisinde 2. sıra tb ilaçları bir ay ya da daha uzun süre kullanmış kategori 4 olgular oluşturur (1).



### **Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi (DGTS):**

5 unsurdan oluşur:

- Tb kontrolünün sürekliliğini ve bütünlüğünü sağlamak için hükümetin kararlılık içinde olması
- Sağlık kurumlarına başvuran semptomlu hastalarda balgam yayma mikroskopisi ile pasif olgu bulma
- Gözetim altında kısa süreli kemoterapiyi; bütün yayma pozitif yeni olgulara en azından başlangıç fazında, rifampisin içeren tüm rejimlere ve yeniden tedavi rejimi verilen tüm hastalara uygulama
- Gerekli bütün anti-tb ilaçların düzenli kesintisiz sağlanması
- Her hasta için olgu özelliklerini, tedavi sonuçlarını ve tb kontrol programının performansını değerlendirebilecek bir standart kayıt ve bildirim sistemi (12).

### **DGTS-Artı (DOTS-Plus):**

Çok ilaca dirençli tüberkülozun önemli boyutlarda olduğu bölgelerde ve ülkelerde önerilen stratejidir. DGTS stratejisinin başarıyla uygulanmasına ek olarak ikinci grup tb ilaçlarının kullanılmasını içeren bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımla varolan ÇİD-TB olgularını tedavi ederken, yeni ÇİD-TB olgularının ortaya çıkmasının önlenmesi amaçlanır (12). DOTS-Plus 1999 yılında DSÖ tarafından , ÇİD-TB'un global kontrolünü sağlayabilmek için oluşturulmuştur (1).

### **Tüberküloz Tedavi İlkeleri:**

Tb tedavisinin başlıca 4 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 (13,15).

Bugünkü modern tb tedavi prensiplerinin temelini, 1985 yılında Mitchison'un gündeme getirdiği özel basil toplulukları teorisi oluşturur. Bu teoriye göre tüberküloz lezyonlarında farklı metabolik aktiviteye sahip 4 basil grubu mevcuttur. İlaçların bu basil grupları üzerine etkileri de farklılıklar göstermektedir.

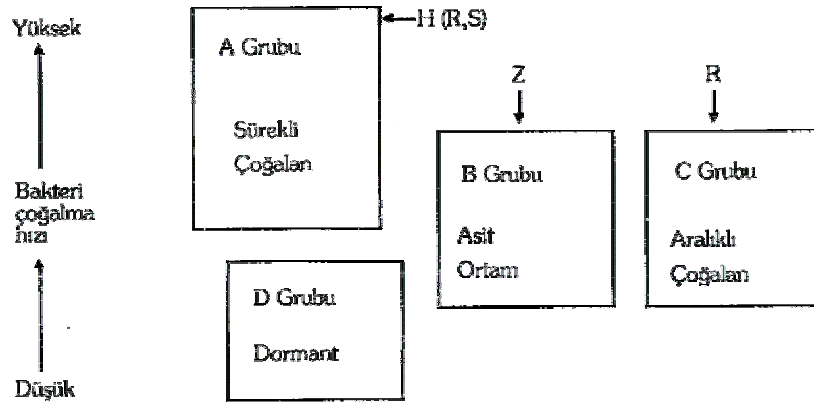
**A GRUBU:** Hızlı metabolik aktivite gösteren, sürekli çoğalan, kavite duvarında bulunan basillerdir. En büyük popülasyonu oluştururlar. Bulaştırmalıktan ve direnç gelişiminden sorumludurlar. Bu gruba karşı en etkili ilaç INH'dir (13,15).

**B GRUBU:**Yarı dormant metabolik aktiviteye sahip, hücre içinde asit ortamda bulunan basillerdir. Relapslardan sorumludurlar. Bu grup üzerine en etkili ilaç PZA'dır (13,15).

**C GRUBU:**Yarı dormant, zaman metabolik aktivite gösteren basillerdir.Kaseöz odaklar gibi oksijen konsantrasyonunun düşük olduğu ortamlarda bulunurlar.İkinci büyük basil topluluğunu oluştururlar ve relapslardan sorumludurlar. Bu basil grubu üzerine en etkili ilaç RIF'dir (13,15).

**D GRUBU:**Metabolik aktivitesi olmayan dormant basillerdir. Dormant basiller üzerine etkili ilaç yoktur (13).

**Şekil 1: Basil grupları**



Tüberkülozun doğru ve yeterli süre tedavi edilmesi çok önemlidir. Çünkü yetersiz ve yanlış tedavi girişimleri hastalığın kronikleşmesine neden olmakla kalmayıp, dirençli hastalık formlarının ortaya çıkmasına da neden olmaktadır (13). Sonuç olarak tb basillerinin metabolik özellikleri, ilaçlara karşı dirençli mutant basiller ve tb ilaçlarının etki mekanizmaları göz önüne alındığında tb tedavisinde çok sayıda ilaç yeterli süre, düzenli olarak kullanılmalıdır. Primer INH direncinin %4'den fazla olduğu toplumlarda yeni olguların tedavisine en az 4 ilaçla başlanmalıdır. INH, RIF ve PZA tb tedavisinin vazgeçilmez ilaçlarıdır. 4. ilaç olarak başlangıç fazında EMB veya SM yer alır, tb tedavisi 6 ay süreyle verilir (13).

Tedavi, başlangıç fazı ve idame fazı olmak üzere 2 fazda ele alınır. Başlangıç fazında amaç erken bakterisidal aktivite ile basilleri hızla öldürmek, bulaştırıcılığı ve ilaç direnç gelişimini önlemektir. Basil sayısının azalmasıyla dirençli mutantların ortaya çıkma olasılığı da azaltılmaktadır (13,15). Başlangıç fazında yetersiz kalındığında tedavi başarısızlığı ve ilaç direnci gelişimi ortaya çıkar. İdame fazında ise amaç yarı dorman basilleri yok ederek sterilizasyonu sağlamaktır..Bu fazda yetersiz kalındığında rölaps sözkonusudur (15). En güçlü erken bakterisidal aktivite gösteren ilaç INH, sterilizan aktivite ile C ve B grubu basillere en etkili ilaçlar RIF ve PZA, direnç gelişimini önleyici etkiye sahip en güçlü ilaçlar ise INH ve RIF'dir (13-15).

## **TÜBERKÜLOZDA İLAÇ DİRENCİ:**

### **İlaç Direnci ile İlgili Tanımlar:**

- **İlacı Dirençli Olgu:** En az bir tb ilacına karşı dirençli olgudur.
- **Yeni Olgularda İlaç Direnci (Önceki adlandırması: Primer ilaç direnci):** Daha önce tb ilacı kullanmamış ya da bir aydan daha kısa süre kullanmış hastada görülen ilaç direncidir.
- **Tedavi Almış Olgularda İlaç Direnci (Önceki adlandırması: Sekonder İlaç Direnci):** Hastanın daha önce bir aydan uzun süre kullanmış olduğu ilaca karşı saptanan dirençtir.
- **Çok İlacı Direnç (ÇİD):** İzoniazid ve rifampisine direnç olmasıdır (12,16 ).

### **Tüberkülozda İlaç Direnci Gelişimi**

ÇİD-tb insan ürünü bir fenomendir (16). Tb basilinin spontan mutasyonlara uğrayarak dirençli basillerin oluşmasına yol açtığı in vitro olarak gösterilmiştir (9). Başlangıçta ilaca duyarlı basillerin yetersiz, düzensiz ya da uygun olmayan tedavi sonucu zamanla ilaca dirençli hale gelmesi, tedavi almış olgularda ilaç direncinin temelini oluşturur (16-17). İlacı dirençli suşların, daha önce tb tedavisi görmemiş hastalara bulaşmasıyla da yeni olgularda ilaç direnci sorunu karşımıza çıkar (16).

## İlaç Direnci Gelişiminin Moleküler Temeli

M. tb basili, bakteri kromozomlarında gerçekleşen spontan mutasyonlarla tb ilaçlarına karşı direnç geliştirebilir. Bir cm çapındaki tb kavitesi genellikle  $10^7$ -  $10^9$  basil içerir ve büyük basil popülasyonunun bulunduğu kavitelerdeki dirençli basiller, seçici ilaç varlığında hassas olanlarla yer değiştirdiğinde, dirençli mutantların seleksiyonu ile ilaç direnci ortaya çıkmış olur (18).

INH'a dirence neden olabilen mutasyonların bakterinin  $10^6$  replikasyonda bir, rifampisine direnç oluşturabilen mutasyonların ise  $10^8$  replikasyonda bir olabileceği tahmin edilmektedir (18). Tb ilaçlarına karşı direnç gelişiminde sorumlu genler ve mekanizmalar, moleküler düzeydeki çalışmalarla açıklığa kavuşmaktadır (19).

Örneğin, rifampisin direncinin, **rpo B** geni tarafından kodlanan, RNA polimerazın B alt grubundaki değişiklikten kaynaklandığı gösterilmiştir (18,19). Rifampisin dirençli suşların %95'inden fazlasında, rpo B genindeki 81 baz çifti bölgesindeki mutasyonlar sorumludur. Bu bölge rifampisin rezistansı belirleyici bölge olarak adlandırılmıştır (18).

İzoniazide karşı direnç oluşması ise daha komplikedir. Çeşitli genlerdeki mutasyonlar INH direnci gelişiminden sorumludur. Bunlar: kat G, inh A ve ahp C genleridir (4, 18, 19).

M. tb'da dirençli suşlardaki bilinen mutasyonlar, tablo 2'de görülmektedir.

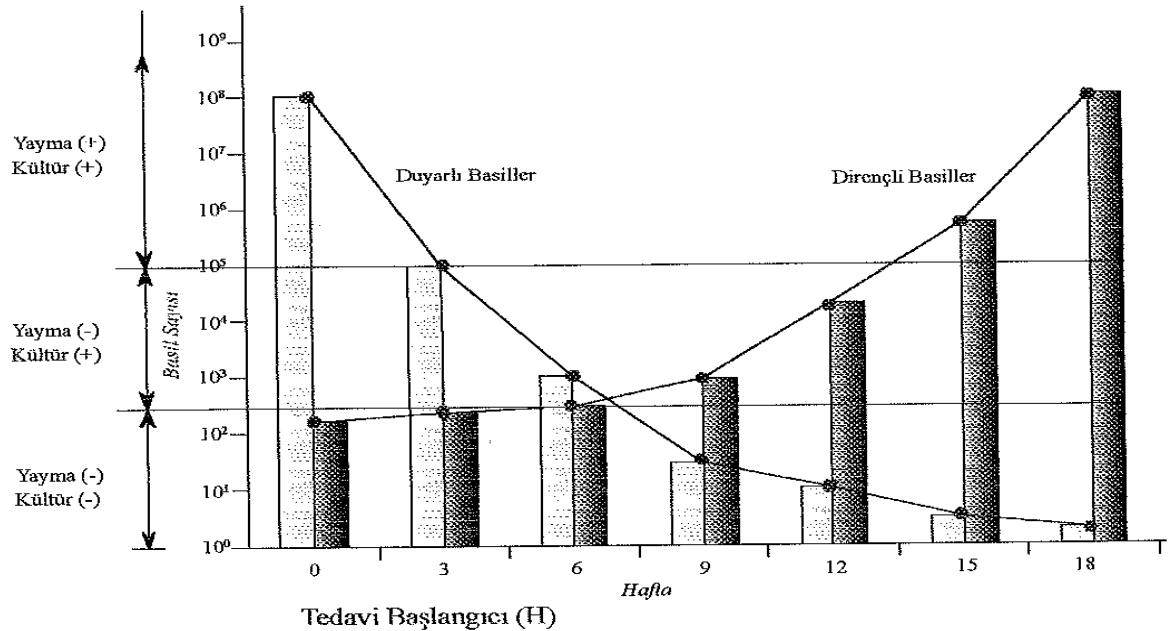
| İlaç              | Mutasyon yeri                                       | Dirençli suşlar arasında sıklık |
|-------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| İzoniyazid (INH)  | <i>katG</i> (katalazperoksidaz)                     | %50                             |
|                   | <i>InhA</i> (enoil-acp redüktaz)                    | %25                             |
|                   | <i>ahpC</i> (alkil hidroperoksid redüktaz)          | %10-15                          |
| Rifampisin (RMP)  | <i>rpoB</i> (RNA polimeraz, B alt birimi)           | %97                             |
| Streptomisin (SM) | <i>RpsL</i> (ribozomal protein altüberkülozirim 12) | %50-60                          |
| Etambutol (EMB)   | <i>EmbAB</i> (arabinozil transferaz)                | %50                             |
| Pirazinamid (PZA) | <i>pcrA</i>                                         | Bilinmiyor                      |
| Kinolonlar        | <i>gyrA</i>                                         |                                 |

## Direnç Gelişme Mekanizmaları

### Monoterapi ile İlaç Direnci Gelişimi:

Sayıda geniş bakteri topluluklarında, tedaviye başlamadan önce herhangi bir ilaca karşı dirençli mutant basillerin varlığı söz konusudur. Böyle bir basil topluluğuna tek ilaçla tedavi uygulandığında ilaç, çoğunluğu oluşturan duyarlı basilleri öldürecek, ancak sayıda az olan dirençli mutant basiller, yaşamaya ve çoğalmaya devam edecek, ortama egemen olacaklardır. Monoterapi ile verilen ilaca hassas bakteriler yok olurken, dirençli olanların egemen olduğu bir süreçle ilaç direncinin ortaya çıkmasına DÜŞÜŞ-YÜKSELİŞ FENOMENİ denir. (7,13,20 )

Şekil 2:Düşüş-Yükseliş Fenomeni



### **Monoterapi Olmaksızın İlaç Direnci Gelişimi:**

Monoterapinin sözkonusu olmadığı düzensiz ilaç kombinasyonları kullanımı, geniş aralıklı intermitan tedavi ve relapslarda görülen direnç aynı mekanizmayla açıklanamamaktadır. Mitchison bu durumlarda gelişen direnci tanımlamak için 4 mekanizma öne sürmüştür (21). 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 ve dirençli mutantlar topluluğa hakim olur. Tanımlanan dört mekanizmada ilk ikisi bakteriyel inhibisyon, diğer ikisi bunu izleyen yeniden çoğalma sırasında gerçekleşir (20).

Bu mekanizmalar:

1. İlaçların erken bakterisidal etkinliğinin farklı olması
2. Özel bakteri topluluklarının sterilizasyonu sırasında monoterapi
3. Yeniden çoğalma döneminde subinhibitör ilaç konsantrasyonları
4. Yeniden çoğalma sırasında ölü devre etkisidir (21).

### **İLAÇ DİRENCİ SEBEPLERİ:**

#### **Önceki Tb Tedavisi ile İlişkili Faktörler:**

Daha önce tb tedavisi verilen hastalarda , hiç tedavi görmemiş hastalara göre herhangi bir tb ilacına karşı direnç riski 4 kat yüksek iken, ÇID-tb riski 10 kat fazladır (1).

*Yetersiz, uygunsuz tedavi:* ÇID-tb'ü düşündüren en önemli prediktör hastanın tb öyküsüdür. Tb tedavisi sırasında, tek tb ilacıyla tüberkülozu tedavi etmeye çalışma, başarısız rejime ilaç ekleme, tedaviye başlarken hastanın durumunu bilmeme, yetersiz bir tb rejimi oluşturma, koruyucu INH tedavisinin uygunsuz kullanımı ve tb ilaçlarının biyoyararlanımındaki farklılıklar; hastada ÇID-tb gelişimine neden olabilen faktörleridir (17,22,23,24,25).

*Tedaviye Uyumsuzluk:* Verilen tedaviye uymama, klinisyenin her zaman tahmin etmesinin mümkün olmadığı bir durumdur. Batıda yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu ve sosyoekonomik düzey gibi demografik özelliklerin tedavi uyumuyla ilgili olmadığı saptanmıştır.

Diğer taraftan psikiyatrik hastalık, alkolizm, ilaç bağımlılığı ve evsizlik gibi faktörlerin de tedaviye uyumsuzluğa yol açabileceği görülmüştür. Özellikle bu hastalarda doğrudan gözetimli tedavinin tb kontrolünde etkili olabileceği açıktır (17,18).

*Lojistik durum:* Birçok ülkede güvenilir laboratuvarların eksikliği doğru ilaç duyarlılık testlerinin yapılmasına engeldir. Bu durumda tedavi kararları önceki tedavi öyküsüne ve algoritmalara dayanılarak verilir. Ancak tedavisi başarısız olan hastalarda programatik yaklaşımın eksikliği göze çarpmaktadır. DOTS, tb kontrolünün temel yolu olsa da, ilaca dirençli olguları daha erken yakalama ve uygun tedaviyi verme konusunda modifikasyonlar yapılmalıdır (18).

*Organizmanın Virulansı:* Tb basili çok ilaca dirençli hale gelirken, hayatta kalma kapasitesi ve virulansı daha düşük olan forma dönüşür. Bu genotip ilk olarak 1995’de W-Beijing olarak tanımlanmıştır. W-Beijing genotipi Asya’nın bazı bölgelerinde ve Doğu Avrupa’da örneğin: Estonya, Azerbaycan ve Rusya’da oldukça yaygındır. W-Beijing ailesine ait suşlar IS6110 RFLP (restriction fragment length polymorphism) profili ile büyük benzerlik gösterirler (18). W-Beijing genotipi hızlı yayılması, farklı coğrafyalarda büyük salgınlar oluşturması ve ÇID-tb ile yakından ilişkili olması yönüyle önemlidir (26). Beijing suşunun Hindistan’da görülmesi ve dünyadaki Tb hastalarının %20’sinin orada bulunması düşünülecek olursa, ortaya çıkacak sonuçlar düşündürücüdür. (Ancak bu konuda kesin yorumlar yapabilmek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.)

*Host Genetik Faktörleri:* Host genetik predispozisyonunu ÇID-tb gelişiminde rol oynadığına dair birtakım kanıtlar vardır. HLA-DRB1\*1, DRB1\*14 ve HLA-DRB1\*0803 haplotiplerinin ÇID-tb ile ilişkili olduğu öne sürülür. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (18).

### **HIV Enfeksiyonu:**

1990’larda HIV enfekte hastalarda ÇID-tb’un yaygın görülmesi, HIV enfeksiyonu-ÇID-tb birlikteliği konusunu gündeme getirmiştir (17). Son kanıtlar , HIV enfeksiyonunun ÇID-tb gelişiminde predispozan bir faktör olmadığını gösterir. Karşıt görüşler de olmasına rağmen, HIV enfekte tb hastalarında, HIV negatif tb hastalarına göre ilaç direnci gelişmesi farklı değildir (16,18,27). Ancak tb riskinin yüksek olması, hastane ziyaretlerinin çok olmasından dolayı ÇID-tb hastalarıyla olan artmış maruziyet ve tb ilaçlarının malabsorbsiyonu nedeniyle törapetik düzeye ulaşamamaları nedeniyle HIV/AIDS hastalarında ÇID-tb riskinin artmış olabileceği düşünülür (18).

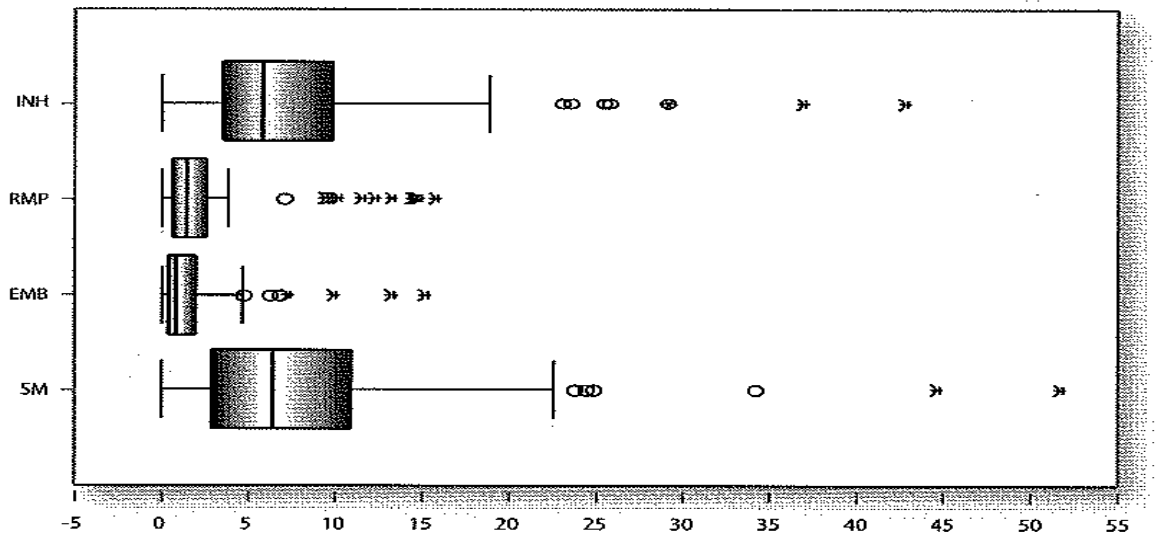
## DÜNYADA İLAÇ DİRENCİ DURUMU

DSÖ/IUATLD, iki tb direnci surveyans raporunu 1997 ve 2001’de yayınlamıştır. İlkinde 35, ikincisinde 58 merkezli yapılan bu surveyans çalışmalarında, tüm merkezlerde ilaca dirençli tb olduğunu, birçok merkezde ÇID-tb görüldüğünü ve iyi yapılan tb kontrolü ile direnç düzeylerinin azaldığını bildirmiştir. Son uygulanan 3. rapor ise 77 merkezde, 1999-2002 yılları arasında, tüm smear pozitif tb olgularının %20’sini kapsayan bir çalışmadır (16).

### Yeni Olgularda İlaç Direnci ve ÇID-TB

En az bir tb ilacına (herhangi bir tb ilacına) karşı direnç oranları Batı Avrupa ülkelerinde %0’dan, Kazakistan’da %57.1’e kadar değişen geniş bir yelpazede yer alır. Herhangi bir tb ilacına karşı ortalama direnç oranı: %10.2 dir. Bu oran Güneydoğu Asya dışında tüm bölgelerde %7.1 ve %11.4 arasında değişirken, Güneydoğu Asya’da bu oran %19.8 gibi yüksek orandadır. Yeni olgularda, SM direnci %6.3, INH direnci %5.9, RIF direnci %1.4, EMB direnci %0.8 oranında bulunmuştur (16).

**Şekil 3: Yeni Olgularda INH, RIF, EMB ve SM’e Karşı Direnç Prevelansları, 1999-2002:**



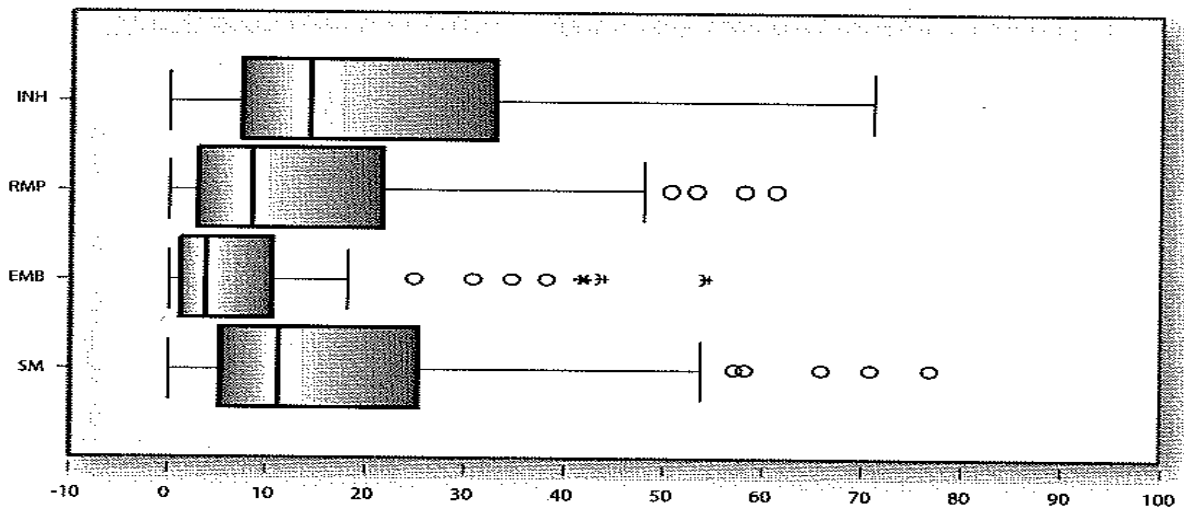


Yeni olgularda ÇID-tb prevelansı ise % 0 (8 ülkede) ile %14.2 (Kazakistan ve İsrailde) arasında değişmektedir. Yeni olgularda ÇID-tb prevelansı ortalama %1.1 dir. Yeni olgularda ÇID-tb prevelansının en yüksek olduğu yerler: Kazakistan, İsrail, Tomsk Oblast (Rusya Federasyonu) (%13.7), Karakalpakstan- Özbekistan (%13.2), Estonya (%12.2), Liaoning Province-Çin (%10.4), Litvanya (%9.4), Letonya (%9.3), Henan Province-Çin (%7.8) ve Ekvator (%6.6) dur. Direnç prevelansındaki artışlar, tb kontrolünün kötü olmasında, direnç oranları yüksek bulunan bölgelerden diğer bölgelere göç, ilaca dirençli hastalığın yayılmasından ve surveyans metodlarının farklılığından kaynaklanabilir. Tomsk Obslast- Rusya Federasyonu ve Polonyada yeni olgularda ÇID-tb prevelansının belirgin oranda arttığı saptanırken, Hong Kong SAR, Tayland ve ABD’de ÇID-tb düşüş trendindedir (16).

#### Tedavi Almış Olgularda İlaç Direnci ve ÇID-TB

Tedavi almış olgularda herhangi bir tb ilacına karşı direnç ortalaması: %18.4’tür. En yüksek prevelans %82.1 oranında Kazakistan’da görülür. Tedavi almış olgularda INH direnci %14.4, SM direnci %11.4, RIF direnci %8.7 ve EMB direnci %3.5 oranında görülür.

**Şekil 4: Tedavi Almış Olgularda INH, RIF, EMB ve SM’e Karşı Direnç Prevelansları, 1999-2002:**

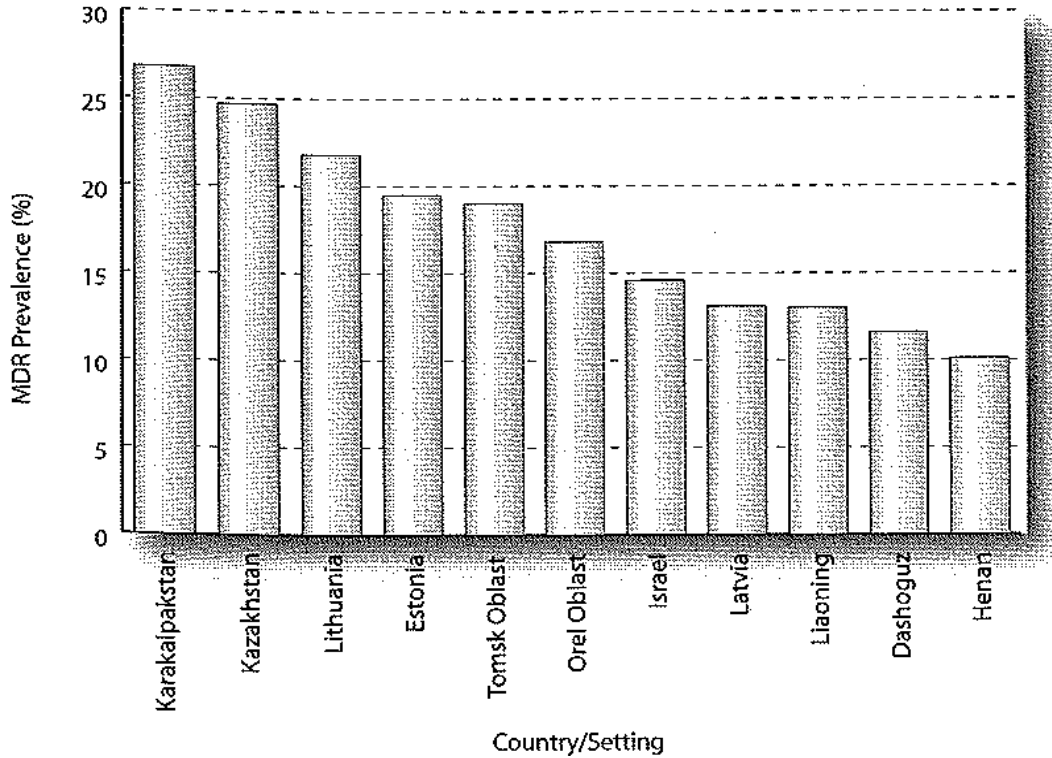


Tedavi almış tb hastalarında ÇID-tb prevelansı ortalama % 7.0 dır. En yüksek ÇID-tb oranları %58.3 ile Oman ve %56.4 ile Kazakistan'da görülür. Tedavi almış olgularda ÇID-tb prevelansı Estonya, Litvanya ve Tomsk Oblast'da (Rusya Fedarasyonu) artarken, Slovakya ve A.B.D'de düşme eğilimindedir (16).

Çok değişkenli analizler göstermiştir ki, tüm tb hastaları içinde yeniden tedavi rejimi uygulananların yüzdesinin artması, ilaç direnci ve ÇID-tb oranlarının artması ile yakından ilişkilidir. (16,28) Bu yüzden retreatment alan olguların oranı, ülkenin tb kontrol programının performansının bir göstergesi olarak kabul edilir (16).

1994'den 2002 yılına kadar olan bilgiler göstermiştir ki, global olarak en sık görülen direnç INH direncidir, % 0 ile %42 arasında değişir. INH ve SM direncinin, RIF veya EMB direncine göre daha yaygın olduğu açıktır. Yeniden tedavi rejimi alan olgularda, yeni olgulara göre 3 veya 4 ilaca karşı direnç görülmesi daha sıktır. Yeni ve tedavi görmüş tüm tb olguları ele alındığında, ilaç direnci %10.4 oranında görülür. Kombine olgulardaki ÇID-tb prevelansı ise %1.7'dir. Kombine olgulardaki ÇID-tb prevelansı %0 (Andora, Luksemburg, İzlanda, Malta, Yeni Zelanda, İskoçya ve Slovanya) ile %26.8 arasında değişmektedir (16).

**Şekil 5: Kombine olgularda ÇID-Tb prevelansının %10'un üzerinde olduğu ülkeler şu şekilde görülmektedir:**



### **ÇID-TB “Hot Spots”**

İlk global raporda hot spot: sıcak nokta terimi, yeni olgularda, ÇID-TB prevelansının yüksek olduğu alanlar için kullanılmıştır. 2. global rapor yeni olgularda, ÇID-TB prevelansının %3'ün üzerinde olduğu bölgeleri hot spot olarak tanımlamıştır. Zamanla ÇID-TB prevelansının yüksek olduğunun göstergesi olarak %3 referans noktası kabul edilmiştir. 1994-2002 zaman diliminde herhangi bir dönemde, 22 bölgede yeni olgularda ÇID-TB prevelansı %3'ün üzerinde bulunmuştur. 22 bölgenin 12'sinde ise ÇID-tb prevelansı %6.5'un üzerindedir. Bu ülkeler Kazakistan, İsrail, Tomsk Oblast, Özbekistan, Estonya, Lianoning, Litvanya, Latvia, Henan ve Ekvator'dur (16).

### **Rifampisin Direnci ÇID-TB için İyi Bir Prediktörmüdür?**

Rifampisin direncinin çoğunlukla INH direnci ile birlikte bulunduğu saptanmıştır. Bu yüzden rifampisin direncinin ÇID-Tb için iyi bir surrogate marker olabileceği düşünülür. Gelecekte RIF direncini hızlı ve erken belirleyebilen bir testle, ÇID-TB olgularının erken belirlenebileceği, ileri ilaç duyarlılık testlerinin yapılarak, uygun tedavi rejimleriyle erken tb kontrolünün sağlanabileceği öne sürülmektedir (16,18).

### **Extensively Drug Resistant Tuberculosis (XDR-TB):**

Isoniazid ve Rifampisinin direncinin yanı sıra, 2. sıra tb ilaçlarından herhangi bir florokinolon ve enjektabl ilaçlardan kapreomisin, kanamisin ve amikasinin birine direnç olması durumudur (29).

## **ÜLKEMİZDE İLAÇ DİRENCİ DURUMU**

Ülkemizde dirençli tb için çeşitli rakamlar bildirilmektedir (6).

1989 yılından beri yapılan hastane çalışmalarında, İstanbul'da yüksek direnç oranları gösterilmiştir. İlaç direnç oranları yeni olgularda %16.8-%29.4, tedavi almış olgularda da %42.6-%60.3 arasında bulunmuştur (30,31,32,33,34).

1992 yılında merkezimizde yapılan bir çalışmada, tüm olgularda en az bir ilaca karşı direnç oranı %35.5, yeni olgulardaki direnç oranı %26.6 iken, tedavi almış olgulardaki direnç %53.4 olarak bildirilmiştir. Yeni olgularda en sık SM direnci (%20.6) görülürken bunu RIF direnci (%10.8), INH direnci (%5.1) ve EMB direnci (%4.2) izlemektedir (30).

2000 yılında İstanbul dispanserlerinin sonuçlarını içeren bir çalışmada yeni olgulardaki ilaç direnci %19.9 iken, tedavi görmüş olgularda bu oran %40.4'tür. ÇID-tb oranları ise yeni olgularda %3.1 iken, tedavi görmüş olgularda %18.5 olarak bildirilmiştir (35). Özellikle ÇID-tb için yeni ve eski olgularda saptanan kombine ilaç direnci oranları %4.8 ile %17.2 arasında değişmektedir (6). Bu rakamlar ÇID-tb için oldukça yüksek seviyeleri göstermektedir. Ancak çalışmalarda bildirilen rakamların önemli bir kısmı laboratuvar raporlarından kaynaklandığından, klinik ile bu oranların doğrulanması ihtiyacı bulunmaktadır. In vitro ve in vivo sonuçlar çoğu zaman birbirinden farklı olabilmektedir (6).

### **ÇID-TB TANISI:**

ÇID-tb tanısında başlıca 2 yaklaşım, daha önce tb tedavisi alan hastalarda tb tedavi öyküsünü almak ve ilaç direnç testini yapmaktır. Yeniden tedavi rejimi alan, tedavi terki, tedavi başarısızlığı öyküsü olan hastalarda, daha öncesinde çeşitli tb tedavileri alan kronik olgularda bir yada birden fazla tb ilacına direnç olası bir durumdur. Bu hastalarda direnç paternini belirlemek için önceki tb tedavilerinin ayrıntılı anamnezini almak ve ilaç duyarlılık testlerini yapmak üzere iki temel yola başvurulur (36).

İlaç anamnezi bu konuda deneyimli hekim tarafından en az 30-60 dakika süreyle alınmalıdır. İlaç anamnez formu kronolojik olarak, hastanın önceki kullandığı ilaçlara ne zaman başladığı, ne zaman bıraktığı, hangi dozlarda kullandığını içermelidir. İlaç anamnez formu ile hangi ilaçlara direnç olabileceği tahmin edilebilir ve verilecek olan yeni tedavide yer alacak ilaçları belirlerken yol gösterici olabilir. Pratikte doğru ve dikkatli alınan ilaç anamnezi; uzun sürede sonuç vermesi ve bazı eksiklik, yanlışlıkların varolması sebebiyle, ilaç duyarlılık testlerinden daha değerli olabilir. İlaç duyarlılık testlerinde önemli olan bir diğer nokta, INH ve RIF için in vitro ve in vivo uyumu varken, bu uyumun diğer ilaçlar için daha düşük olmasıdır. INH ve RIF için ilaç duyarlılık testleri doğru kabul edilirken, SM ve EMB için daha az güvenilirlerdir. PZA için yapılacak ilaç direnç testi ise BACTEC gerektirir (36).

İlaç duyarlılık testi aşağıdaki hastalara yapılmalıdır:

- Kronik tb olguları: Retreatment rejiminin sonunda halen balgamda basil pozitif bulunan hastalardır. Bu hastalar en fazla ÇID-tb saptanan hasta grubu oluşturur.
- Bilinen ÇID-tb hastasıyla yakın maruziyeti olan olgular: Çalışmalarda görülmüştür ki ÇID-tb hastalarıyla yakın teması bulunanlarda ÇID-tb riski oldukça fazladır. O yüzden bu hastalarda ilaç duyarlılık testi yapılması önerilir.
- Kategori 1 olgularda tedavi başarısızlığı olanlar: Tb tedavisinin 5. ayında ve sonrasında basil pozitif bulunan hastalara da ilaç direnç testi yapılmalıdır. Bu hastalarda ÇID-tb görülmesi idame fazında RIF'in kullanılıp kullanılmadığı, tedavinin doğrudan gözetim altında verilip verilmediği gibi pek çok faktöre bağlıdır (1).

Yapılan ilaç duyarlılık testlerinin her zaman doğru sonuç vermemesi ve güvenilir olmaması önemli bir sorundur. Bu yüzden ilaç duyarlılık testleri nasyonel veya supranasyonel referans laboratuvarlarında ya da bu laboratuvarlar tarafından denetlenen merkez laboratuvarlarında yapılmalıdır (1,2,37).

2. sıra tb ilaçlarına karşı ilaç duyarlılık testleri, zorluğu, maliyeti ve güvenilirlik sorununu olması nedeniyle sistematik olarak yapılmamalıdır. Ancak 2. sıra ilaçlarda kinolon ve ofloksasine karşı direnç testi yapılması, yardımcı ve güvenilir olabilir (36).

Sonuç olarak, laboratuvarından alınan ilaç duyarlılık raporunda en az INH ve RIF direncinin gösterilmesi ve doğrudan gözetim altında yeniden tedavi rejimi ( 2 ay HRZES+ 1 ay HRZE+ 5 ay HRE ) verilen hastada tedavi sonunda halen basil pozitifliğinin bulunması durumunda yüksek ÇID-tb şüphesi doğar. Başarısızlık kararı bakteriolojik olmalıdır. Bu durumda hasta bu konuda özelleşmiş merkeze yönlendirilmelidir.

## **ÇID-TB TEDAVİSİ**

Retreatment rejimi ile başarısız olunan ve en az INH+RIF direnci gösterilen hastalarda, bundan sonraki en önemli aşama hastanın nasıl tedavi edileceğidir. ÇID-tb hastaları bu konuda özelleşmiş merkezlerde, uzman hekimlerce tedavi edilmelidir. Çünkü ÇID-tb tedavisinde 2. sıra tb ilaçların kullanılması gerekmektedir ve bu ilaçlar 1. sıra ilaçlara göre daha az etkili, daha çok yan etkiye sahip ve daha pahalı ilaçlardır (2,36).

ÇID-tb tedavisinde, hastanın daha önce hiç kullanmamış olduğu en az 3 yeni ilaç (2. sıra tb ilacı) yerelmalı ve tedavi süresi en az 18-24 ay olmalıdır (36). ÇID-tb rejiminin SM dışında bir enjektabl ilaç, bir florokinolon ve grup 4'den etionamid ve sikloserin gibi 2 ilaç, tercihen 5 ilahtan oluşturulması önerilir (38,39).

Tedavide, duyarlı olduğu gösterilen 1. sıra ilaçlar mümkün olduğuunca kullanılmalıdır çünkü bu ilaçlar daha etkili, daha kolay tolere edilebilen ve daha rahat bulunabilen ilaçlardır (36). PZA daha önce kullanılmış olmasına rağmen, direnç gelişme olasılığı düşük olduğundan kombinasyonda yerelabilir (2). 2. sıra ilaçları içeren rejimin uygulanmasında iki farklı yaklaşım vardır:

standart ve individualize uygulama:

Standart rejimde , 2. sıra ilaçlara karşı ilaç duyarlılık testi yapılmadan, aynı ilaçlardan oluşan standart bir tedavi verilir. Bu kombinasyonda en iyi bilinen, daha az toksik olan, bulunması daha kolay olan ilaçlar yerelir. Bu ilaçlar çoğunlukla Kanamisin, Ofloksasin, Etionamid ve Sikloserin'dir. Pekçok düşük gelirli ülkede 2. sıra ilaçlar nadiren kullanılır, bu ilaçlara rezistansın pek olmayacağı düşünölür ve bu ilaçlara direnç testi yapılmadan, standart rejimde verilir.

İndividualize tedavi rejimi ise ilaç duyarlılık test sonucundaki direnç paternine göre oluşturulur.

ÇID-tb tedavisinde, etkili 5-6 ilaç kullanma, tedavi başarısını artırır, ancak yan etkilerin ve tedavi terki olasılığının artması nedeniyle yakın izlem gerektirir (36).

ÇID-tb tedavisine başlamadan önce hasta durumu hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli, uzun ve zorlu bir tedavi süreci olabileceğı, çeşitli yan etkilerin göröllebileceğı belirtilmelidir.

ÇID-tb'lu olgular, tedavi süresi boyunca balgam yayma, kültür ve akciğer grafileri ile takip edilir. Tedaviye yanıtın temel göstergesi bakteriolojik düzelmedir. Ancak öksürük, balgam, ateş ve kilo kaybında azalma da düzelmenin indirekt bulgularıdır. Akciğer grafisindeki düzelme, diğerlerinin gerisinde gelir (7).

Toksik etkileri bulunan 2. sıra ilaçları kullandığımız ÇID-tb hastalarının, yan etkiler açısından yakından takibi önemlidir. Aminoglikozid kullanılan hastalarda ototoksisite nedeniyle periyodik odimetrik inceleme yapılabilir. Psikiyatrik yan etkiler gibi diğer yan etkilerin izlemi de son derece önemlidir.

## **ÇİD-TB TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR**

Geleneksel olarak antitb ilaçları 1. sıra ve 2.sıra tb ilaçları olarak ayrılrsa da günümüzde bu ilaçlar 5 gruba ayrılır (1):

### **Grup 1: 1. sıra antitb ilaçlar:**

Isoniazid (H),  
Rifampisin (R),  
Etambutol (E) ,  
Pirazinamid (Z)

### **Grup 2: Enjekteabl antitb ilaçlar:**

Streptomisin (S),  
Kanamisin (Km),  
Amikasin (Am),  
K apreomisin (Cm),  
Viomisin (Vi)

### **Grup 3: Florokinolonlar:**

Siprofloksasin (Cfx),  
Ofloksasin (Ofx),  
Levofloksasin (Lfx),  
Moksifloksasin (Mfx),  
Gatifloksasin (Gfx)

### **Grup 4: Oral bakteriostatik 2. sıra antitb ilaçlar:**

Etionamid (Eto),  
Protionamid (Pto),  
Sikloserin (Cs),  
Terizidon (Trd),  
p-aminosalisilik asit (PAS),  
Tiasetazon (Th)

**Grup 5: Etkinliği netlik kazanmamış (DSÖ tarafından ÇID-tb hastalarında rutin kullanımı önerilmeyen ) antitb ilaçlar.**

Klofazamin (Cfz),

Amoksisilin-Klavunat (Amx/Clv),

Klaritromisin (Clr),

Linezolid (Lzd)

**ÇID-TB Tedavisinde Kullanılan 2. sıra İlaçlar**

**Grup 2:Enjektabl Antitb İlaçlar:**

**Amikasin ve Kanamisin:**

Bakterisidal etkili ilaçlardır. Protein sentezini engelleyerek etki gösterirler. SM'e dirençli basiller üzerinde bakterisidal etkinlikleri önemlidir. Kanamisin ve Amikasin arasında çapraz direnç bulunur. Kanamisine direnç, Amikasine tam direncin gelişmesine neden olur. Kanamisin ve Amikasin direnci SM direncine de yol açar.

Yan etkileri: enjeksiyon yapılan yerde ağrı; doz ilişkili nefrotoksisite; kohlear toksisiteye bağlı ilaç dozuyla ilişkili, genellikle irreversibl işitme kaybı; vestibuler toksisiteye bağlı bulantı, kusma, baş dönmesi; periferik nöropati, döküntü olabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı, serum ilaç düzeyleri monitorize edilmelidir. Kreatin klerensi 30/dk nın altında olan veya hemodiyalize giren hastalarda 12-15 mg/kg dozunda haftada 2-3 kez verilmelidir. Karaciğer hastalığı, ilaç düzeylerini etkiemez ancak hepatorenal sendrom gelişebileceği düşünülerek dikkatli olunmalıdır. Gebelikte kullanımı kontrendikedir (1,40,41,42).



Tablo 3:Enjektabl tb ilaçlarının kullanım dozları şu şekilde olmalıdır:

| İlaç                      | < 33 kg                | 33-50 kg          | 51-70 kg       | >70 kg<br>maksimum doz |
|---------------------------|------------------------|-------------------|----------------|------------------------|
| <b>Streptomisin(S) 1g</b> | <b>15-20 mg/kg/gün</b> | <b>500-750 mg</b> | <b>1000 mg</b> | <b>1000 mg</b>         |
| <b>Kanamisin(Km) 1g</b>   | <b>15-20 mg/kg/gün</b> | <b>500-750 mg</b> | <b>1000 mg</b> | <b>1000 mg</b>         |
| <b>Amikasin(Am) 1g</b>    | <b>15-20 mg/kg/gün</b> | <b>500-750 mg</b> | <b>1000 mg</b> | <b>1000 mg</b>         |
| <b>Kapreomisin(Cm) 1g</b> | <b>15-20 mg/kg/gün</b> | <b>500-750 mg</b> | <b>1000 mg</b> | <b>1000 mg</b>         |

### **Grup 3: Florokinolonlar:**

#### **Siprofloksasin, Ofloksasin, Levofloksasin, Moksifloksasin, Gatifloksasin:**

Bakterisidal etkilidirler. DNA giraz (topoizomeras) A subunitini inhibe ederek bakteriyal DNA üretimine engel olurlar. Ofloksasin ve Siprofloksasin arasında tam çapraz direnç vardır, in vitro siprofloksasin ile moksifloksasin ve gatifloksasin arasında da çapraz direnç olduğu gösterilmiştir. Levofloksasinin izomeri olan ofloksasine göre 2 kat daha etkili olduğu düşünülür. Genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. Gastrointestinal ve santral sinir sistemine ait yan etkilere rastlanabilir. Yan etkileri: gastrointestinal intolerans, baş ağrısı, halsizlik, uykusuzluk, restlessnes, baş dönmesidir. Uykudan önce verilen kinolonlar kabuslara yol açabileceğinden genellikle sabah saatlerinde verilmesi tercih edilir. Nadiren alerjik reaksiyonlar, diare, fotosensitivite, yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri, tendon rüptürü ve periferik nöropati görülebilir. Moksifloksasinin birkaç hastada Q-T aralığını uzattığı bildirilmiştir. Böbrek yetmezliğinde siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasinin doz ayarlaması gerekir, bu gereklilik moksifloksasin için mevcut değildir. Gebelikte florokinolonların kullanımı kontrendikedir (1,40,42).

Tablo 4: Oral yoldan alınan florokinolonların preparat ve günlük kullanım dozları şu şekildedir:

| İlaç                                           | <33 kg                                                     | 33-50 kg       | 51-70 kg       | >70 kg                 |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------|----------------|------------------------|
| <b>Siprofloksasin(Cfx)</b><br>(250-500-750 mg) | <b>20-30 mg/kg/gün</b>                                     | <b>1500 mg</b> | <b>1500 mg</b> | <b>1500 mg</b>         |
| <b>Ofloksasin(Ofx)</b><br>(200-300-400 mg)     | <b>ÇİD TB için<br/>yetişkin dozu<br/>günlük 800 mg'dır</b> | <b>800 mg</b>  | <b>800 mg</b>  | <b>800-1000<br/>mg</b> |
| <b>Levofloksasin(Lfx)</b><br>(250-500 mg)      | <b>ÇİD TB için<br/>yetişkin dozu<br/>günlük 750 mg'dır</b> | <b>750 mg</b>  | <b>750 mg</b>  | <b>750-1000<br/>mg</b> |
| <b>Moksifloksasin(Mfx)</b><br>(400 mg)         | <b>ÇİD TB için<br/>yetişkin dozu<br/>günlük 400 mg'dır</b> | <b>400 mg</b>  | <b>400 mg</b>  | <b>400 mg</b>          |
| <b>Gatifloksasin(Gfx)</b><br>(400 mg)          | <b>ÇİD TB için<br/>yetişkin dozu<br/>günlük 400 mg'dır</b> | <b>400 mg</b>  | <b>400 mg</b>  | <b>400 mg</b>          |

#### **Grup 4: Oral bakteriostatik 2. sıra antitb ilaçlar:**

##### **Etionamid ve Protionamid:**

Bakterisidal etkilidirler. Etki mekanizmalarının mikolik asit sentez inhibisyonu olduğu düşünülür. Etionamid ve Protionamid arasında tam çapraz direnç, Tiasetazonla ise aralarında kısmi çapraz direnç bulunur. Etionamid karaciğerde metabolize edilir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Yan etkileri genellikle gastrointestinal sisteme ait olup doz bağımlıdır. Epigastrik ağrı, bulantı, kusma, iştahsızlık, metalik tat, sık gaz çıkarma, fazla salivasyon en sık görülen yan etkilerdir. Alerjik reaksiyonlar, depresyon gibi psikotik reaksiyonlar, baş dönmesi, baş ağrısı, postural hipotansiyon, nöropati, geçici bilirubin yüksekliği, reversibl hepatit, jinekomasti, menstrual düzensizlik, artalji, lökopeni gibi yan etkilere de rastlanabilir. Hipoglisemi ender görülen ancak tehlikeli bir yan etkidir (1,40,42).

**Sikloserin ve Terizidon:**

Sikloserin bakteriostatik etkili bir ilaçtır. Alanini alanyl-alanin dipeptide inkorpore olmasını sağlayan enzimi bloke ederek mikobakterinin hücre duvarı sentezini bozar. Terizidon ise iki Sikloserin molekülünün birleşiminden oluşur. Diğer ilaçlarla çapraz direnç göstermez. En önemli yan etkileri nörolojik ve psikiyatrik olup, psikoz, konvülziyon, depresyon, konfüzyon, davranış bozukluğu, uykusuzluk, konuşma bozukluğu, ellerde titreme, baş dönmesi, şiddetli baş ağrısı, anksiete, agresyon görülebilir. Nadiren görmede değişiklik, göz ağrısı, döküntü, sarılık gibi yan etkiler de görülebilir. Ender olarak, nöbet geçirme veya hastada suisid düşüncesine rastlanabilir. En tehlikeli durum olan suisid düşüncesi nedeniyle hastanın ruh halinin yakından izlenmesi önerilir. Sikloserin, epilepsi hastalığı, ciddi anksiyete, psikoz veya depresyonu olanlara, ileri böbrek yetmezliği olanlara ve alkol bağımlılarına verilmemelidir (1,40,42).

**p-Aminosalisilik asit (PAS):**

Bakteriostatik bir ilaçtır. Folik asit metabolizmasını bloke ederek etkisini gösterir. PAS oral yolla alınır, karaciğerde asetilasyona uğrar ve böbrek yoluyla atılır. PAS, miktar olarak fazla ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle içilmesi zor bir ilaçtır. En sık görülen yan etkiler; gastrointestinal intolerans, iştahsızlık, bulantı, diareidir. Etionamid ile birlikte kullanılmasıyla yan etki olarak hipotiroidi görülme riski artar. Hepatit, alerjik reaksiyonlar, tiroid büyümesi, malabsorpsiyon sendromu, ateş, artmış protrombin zamanı nadir görülebilen diğer yan etkilerdir. Renal yetmezlikte ve aspirin alerjisinde kullanılması önerilmez (1,42).

Tablo 5: Grup 4 oral bakteriostatik 2. sıra antibiyotik ilaçların kullanımı şu şekildedir:

| İlaç                                     | <33 kg                                                                                        | 33-50 kg | 51-70 kg | >70kg<br>(maksimum doz) |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|-------------------------|
| Ethionamid(Eto) (250 mg)                 | 15-20 mg/kg/gün                                                                               | 500 mg   | 750 mg   | 750-1000 mg             |
| Protionamid(Pto)(250 mg)                 | 15-20 mg/kg/gün                                                                               | 500 mg   | 750 mg   | 750-1000 mg             |
| Sikloserin(Cs) (250 mg)                  | 15-20 mg/kg/gün                                                                               | 500 mg   | 750 mg   | 750-1000 mg             |
| Terizidon(Trd) (300 mg)                  | 15-20 mg/kg/gün                                                                               | 600 mg   | 600 mg   | 900 mg                  |
| P-aminosalisilik asit(PAS)<br>(4 g saşe) | 150mg/kg/gün                                                                                  | 8 g      | 8 g      | 8 g                     |
| Sodyum PAS                               | Doz üretici veya preparata göre değişebilir. Üretici tarafından önerilen dozu kontrol ediniz. |          |          |                         |
| Tioasetazon (Th)                         | Yetişkinler için doz 150 mg'dır.                                                              |          |          |                         |

**Grup 5: Etkinliği netlik kazanmamış, DSÖ tarafından ÇID-tb tedavisinde kullanımı rutin önerilmeyen ilaçlar:**

**Klofazamin:**

M. lepra, M. avium ve M. Tuberkülozise karşı etkili bir riminofanazindir. Bakteriostatik etki gösterir, mikobakterinin DNA transkripsiyonunu engeller.

ÇID-tb tedavisinde kullanımı ve etkinliği ile ilgili yeterli veri yoktur. Oral yolla alınan ilaç günde 200-300 mg dozunda kullanılır. Yan etkileri: cilt renginde değişme, gastrointestinal rahatsızlık, gözde renk değişikliği, fototoksite, malabsorpsiyon ve karın ağrısıdır (1,40,41).

**Amoksisilin-Klavunat:**

Beta laktamaz inhibitörü bulunan bir beta lakta antibiotiktir. (30) M.tüberkülozise karşı in vitro aktiviteye sahiptir. Ancak ÇID-tb tedavisinde kullanımı tartışmalıdır. Hipersensitivite reaksiyonları ve gastrointestinal bozukluk gibi yan etkiler görülebilir(43).

**Klaritromisin:**

M. avium komplekse karşı etkinliği bulunan bir makroliddir (30). M.tb'a karşı in vitro etkisi gösterilmiştir ancak bu etkinlik için çok yüksek konsantrasyonlarda kullanılması gerekmektedir. (43) Bu yüzden ÇID-tb tedavisinde yaygın olarak kullanılmaz. Metalik tat, bulantı, kusma, iştahsızlık gibi yan etkiler görülebilir. Renal yetmezlikli olgularda doz ayarlaması yapılmalıdır (40,43).

**Linezolid:**

Linezolid, gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında kullanılan, protein sentez inhibitörü olarak antibakterial etkinlik gösteren, oxazolidinon sınıfından bir ajandır. Linezolidin M. Tüberkülozise karşı in vitro aktivitesi gösterilmiş ancak bu konuda klinik deneyim yetersiz kalmıştır (44,45). Ancak ÇID-tb kombinasyon tedavisinde iyi bir alternatif olduğu düşünülür (44). Linezolidin kemik iliği depresyonu, anemi ve periferik nöropati gibi yan etkilere neden olabileceği belirtilir (44,45).

**ÇID-TB TEDAVİSİNDE CERRAHİ YAKLAŞIM**

19. yüzyıldan beri tb tedavisi için uygulanan cerrahi yöntemler, tüberkülozda etkin kemoterapi döneminin başlamasıyla önemini kaybetmiştir. Ancak son yıllarda dirençli tüberkülozun ortaya çıkmasıyla, bu olgularda ilaç tedavisine yardımcı olarak rezeksiyonel cerrahinin kullanılmasıyla, cerrahi tedavi tekrar gündeme gelmiştir (46,47,48). ÇID-tb 'un esas tedavisi medikal tedavidir, basil negatif hastalarda relapsları önlemek, basil pozitif hastalarda ise basil yükünü azaltmak amacıyla adjuvan tedavi olarak rezeksiyonel cerrahi düşünülebilir. Cerrahi tedavi ile kavitedeki çok ağır bakteri yükünün ortadan kaldırılması amaçlanır. Cerrahi tedaviye karar verirken hastayı takip eden göğüs hastalıkları hekiminin, göğüs cerrahı ve mikrobiyolog ile işbirliği önem kazanır. Cerrahi yapılmadan önce hasta en az 3 ay ÇID-tb tedavisi görmüş olmalıdır ( 46).

ÇID-tb hastalarında cerrahinin başlıca 4 endikasyonu vardır:

\_ Balgam negativasyonunu sağlayamamak: En az 4-6 ay verilen medikal tedaviye rağmen, halen basil pozitifliğinin devam etmesi

\_ Önceki nükslerin olması: Hastanın öncesinde en az iki kez tb riskinin veya en az bir kez ÇID-tb nüksünün olması

\_ İlaç direncine yüksek profil: INH ve RIF direnci dahil olmak üzere en az 4 ilaca direnç olduğunun gösterilmesi

\_ Yüksek veya potansiyel nüks riski: Harap olmuş akciğer veya akciğer lobu varlığı (46).

Cerrahi öncesi en az 3 ay ÇID-tb tedavisi alan ve basil durumu tespit edilen hastada preoperatif dönemde cerrahinin lobektomi veya pnömonektomi şekline karar vermek ve lezyon lokalizasyonu yapmak için Toraks CT çekilmelidir. Rezeksiyon sonrası fonksiyonel akciğer kapasitesini tahmin edebilmek için perfüzyon scan yapılması yararlıdır. Postoperatif komplikasyon riskini artıran endobronşial tb'u ekarte etmek amacıyla bronkoskopi yapılması gerekir. Solunum fonksiyon testi ve elektrokardiografi de preop yapılması gereken tetkiklerdir. Preop fiziksel kondisyonu zayıf olan hastaların serum albumin düzeylerine bakılmalı, düşükse yükseltilmelidir. Hemogram tahlili yapılmalı, operasyon sırasında kan transfüzyonu yapılması gerekebileceği akılda tutulmalıdır. Cerrahinin amacı lob rezeksiyonu olmalı, özellikle sağ pnömonektomiden kaçınılmalıdır. ÇID-tb cerrahisinin en önemli komplikasyonu bronkoplevral fistül (BPF) dır. Cerrahi öncesi balgamin pozitif olması, düşük albümin seviyeleri ve preoperatif ampiyem varlığı BPF riskini artırır. Kanama, atelektazi, uzamış hava kaçağı, ampiyem görülebilecek diğer komplikasyonlardır (44). Cerrahi sonrası antitb tedaviye 18-24 ay devam edilmelidir (46,50).

Cerrahi rezeksiyon uygulanan ÇID-tb hastalarında prognostik faktörler incelendiğinde; beden-kitle endeksinin 18.5 kg.m<sup>2</sup> nin altında olması, primer direnç , ofloksasin direnci ve rezeksiyon sınırlarını aşan kavite varlığı kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (51).

Yeterli kardiopulmoner rezervi olan ve cerrahi rezeksiyon için uygun ÇID-tb hastalarında, medikal tedavinin yanında adjuvan tedavi olarak cerrahi tedavi uygulanması, daha iyi sonuçlar almamızı sağlıyor gözükmektedir (48,50)

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Şubat 2000-Mart 2005 tarihleri arasında S.B. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesinde tanı konulan ve tedavi gören, 103 HIV (-) çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇID-tb) olgusu prospektif olarak incelenmiştir. ÇID-Tb tanısında; daha önce tb tedavisi alan hastalarda tb tedavilerinin ayrıntılı anamnezini almak ve ilaç duyarlılık testlerini yapmak üzere iki temel yola başvurulmuştur. BACTEC yöntemi ile yapılan ilaç direnç testinde en az INH ve RIF direncinin gösterilmesi ve DSÖ'nün yeniden tedavi rejimiyle yani ilk 2 ay HRZES, takip eden bir ay HRZE, sonrasında 5 ay HRE tedavisinin direkt gözetim altında verilmesine rağmen, tedavi sonunda basil pozitifliğinin devam etmesi ile ÇID-tb kararı verilmiştir. ÇID-tb tanısı alan hastalar sadece ÇID-tb hastalarının yattığı ayrı bir serviste interne edilmiştir. Tüm olgularımızın yaşı, cinsiyeti, öğrenim ve medeni durumu, yerleşim yeri, sigara kullanımı, ek hastalık durumu belirlenmiştir.

Daha önce tb ilacı kullanmamış veya bir aydan kısa süre kullanmış hastalarda görülen ilaç direnci; yeni olgularda ilaç direnci ya da önceki adlandırmasıyla primer direnç olarak tanımlanmıştır (12,16). Hastada daha önce en az bir ay veya daha uzun süreyle kullanmış olduğu tb ilacına karşı saptanan direnç ise tedavi almış olgularda ilaç direnci ya da önceki adlandırmasıyla sekonder ilaç direnci olarak tanımlanmıştır (12,16).

Radyolojik bulgulara göre ise hastalık; limited (sınırlı) ve ekstensif (yaygın) olarak sınıflandırılmıştır. Yaygın tutulum, kavite çapları toplamının en az 15 cm olması ya da akciğer alanının en az %75'ini kapsayan infiltratların bulunması olarak tanımlanmıştır (52). Radyolojide kavite varlığı ve lezyonların tek veya çift taraflı olup olmadığı ayrıca belirtilmiştir.

Hastaların daha önce kullanmış oldukları ilaçlar, ilaç sayısı ve direnç saptanan ilaçlar belirlenmiştir.

Hastaların ÇID-tb tedavisi oluşturulmuş ve tedavide yer alan ilaçlar ve sayısı belirlenmiştir. Tedavi 24 ay devam ettirilmiş ve hastalar parenteral ilaç kullanım süresince hastanede yatırılarak takip edilmiştir. Parenteral ilaçlar (aminoglikozidler) haftada 5 gün, kültür negatifleşmeinden sonra en az 3 ay süreyle uygulanmıştır.

Tüm hastaların tedavisi hastanede yattıkları süre içerisinde direk gözetim altında yapılmıştır. Bölünmüş ilaç dozları her gün aynı saatte hemşireler tarafından gözetim altında hastalara içirilmiştir. Hastalar taburcu edildikten sonra ise ilaç içirme sorumluluğu aile bireylerinden birine verilerek ilaçların düzenli bir şekilde alınması sağlanmıştır.

ÇİD-tb tedavisinde yeralan tüm ilaçlar aynı anda, tedavi dozlarında, hastanın tolerans durumuna göre doz aralıkları ayarlanarak başlanmıştır. İlaç yan etkilerini belirlemek amacıyla aylık kontrollerle düzenli olarak karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmıştır. Tedavi başlangıcında aminoglikozidlere bağlı oluşabilecek ototoksisiteyi belirlemek için odyometri testi yapılmış, tedavi sırasında da işitme ile ilgili problemleri olan hastalar için odyometri testleri belirli aralıklarla tekrarlanmıştır. Hastalarda ilaç yan etkisi görülüp görülmediği ve yanetki görülen hastalarda hangi sisteme (Vestibulokohlear sistem, gastrointestinal sistem, santral sini sistemi.. ) ait yan etki olduğu ve sorumlu ilaç belirlenmiştir. Hayatı tehdit eden ya da kontrol altına alınamayan yan etki durumunda ise bu durumdan sorumlu olduğu düşünülen ilaç rejiminden çıkarılmıştır.

ÇİD-tb tedavisinde esas olan medikal tedavinin yanında, hastaların bir kısmında özellikle kapanmayan kavitesi olan olgularda ağır bakteri yükünü ortadan kaldırmak için ve harap olmuş akciğer varlığında, tedavinin 2. ayından sonra cerrahi tedavi uygulanmıştır. Cerrahi öncesi tüm hastaları değerlendirmek için bilgisayarlı göğüs tomografisi, solunum fonksiyon testleri, kantitatif perfüzyon sintigrafisi ve fiberoptik bronkoskopi ile bronş mukoza biyopsisi yapılmıştır. Cerrahi, lobektomi veya pnömonektomi şeklinde uygulanmıştır.

Hastalar hastanedeki tedavi süresince her ay balgam yayması ve kültürü ile takip edilmiş, basil negativasyon zamanı belirlenmiştir. Her ay çekilen akciğer grafileri ile de radyolojik takip yapılmıştır. Taburcu olan hastalarda, İstanbul içinden olanlar ayda bir, İstanbul dışından olanlar ise iki ayda bir kontrole çağırılmıştır. Kontrollerde balgam muayenesi ve akciğer grafisi istenilmiş ve ilaçları sağlanmıştır. Hastalardan adresleri ve 2 telefon numarası alındığından, kontrolde gecikme olduğunda hastalar telefonla aranmıştır.

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.

Çalışmamızda, tedavi sonuçlarına etki eden faktörler de incelenmiştir. Bu amaçla hastalar tedavisi başarılı ve tedavisi başarısız grup olarak sınıflandırılmıştır. Başarılı grupta kür sağlanan hastalar, başarısız grupta ise tedavi başarısızlığı, tedavi terki ve ölüm grubunda yer alan hastalar toplanmıştır.



## İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS-PASS paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Tedavi başarısı etkileyen faktörleri belirlemede logistik regresyon analizi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza alınan 103 ÇID-tb olgusunun yaş ortalaması  $40.50 \pm 13.50$  (14-72 yaş arası) olarak saptanmıştır.

Olgularımızın % 78.6'sını erkek (n:81), % 21.4'ünü kadın (n:22) hastalar oluşturmuştur.

Olgularımızın eğitim durumuna bakıldığında % 1'i (n:1) okuryazar değil , % 78.6'sı (n:81) ilköğretim düzeyinde eğitime sahip , % 16.5'i (n:17) lise mezunu ve % 3.9'ü (n:4) üniversite mezunu bulunmuştur. 19 olgu bekar (%18.4), 84 olgu evlidir (% 81.6).

Olguların %54.4'ü (n:56) İstanbul'da yaşamaktayken, % 45.6'sı (n:47) İstanbul dışından gelmiştir. Ailede tb öyküsü değerlendirildiğinde, olguların % 14.6'sında (n:15) ailede tb öyküsü mevcuttur. Ailede ÇID-tb öyküsü değerlendirildiğinde ise 10 hastanın (% 9.7) ailesinde ÇID-tb öyküsü mevcuttur.

Eşlik eden hastalıkların varlığına bakıldığında, olguların % 71.8'inde (n:74) ek hastalık yoktur. Olguların % 16.5'inde (n:17) diabetes mellitus, % 5.8'inde (n:6) KOAH, % 1.0'ında (n:1) kronik böbrek yetmezliği, % 1.9'unda (n:2) anemi, %1.0'ında (n:1) kronik aktif hepatit, % 1.0'ında (n:1) romatizmal ateş, % 1.0'ında (n:1) tanısı mevcuttur.

**Tablo 6: Ek hastalığı olan 29 olguda eşlik eden hastalıkların dağılımı:**

| Ek Hastalık Dağılımı | Hasta Sayısı | %      |
|----------------------|--------------|--------|
| KOAH                 | 6            | 20,69% |
| DM                   | 17           | 58,62% |
| KBY                  | 1            | 3,45%  |
| Anemi                | 2            | 6,90%  |
| Kr Aktif Hepatit     | 1            | 3,45%  |
| Epilepsi             | 1            | 3,45%  |
| Romatizmal ateş      | 1            | 3,45%  |

Olgularımızın % 40.8'si (n:42) sigara içmiyorken, % 33.0'ı (n:34) aktif içici, %26.2'si (n:27) sigarayı bırakmış hastalardan oluşmaktadır. Sigara içimi ortalama  $18.27 \pm 25.99$  (0-154) paket/yıl'dır.

Olgularımızın % 39.8'ini (n:41) primer MDR, % 60.2'sini (n:62) sekonder MDR olguları oluşturmaktadır.

Hastalarımızın ÇID-tb tanısı alana kadar geçen ortalama süre (hastalık yaşı ortalaması)  $6.82 \pm 7.22$  (1-32) yıl olarak bulunmuştur.

ÇID-tb olgularımızın daha önceki tb tedavilerinde kullanılan ortalama ilaç sayısı:  $4.81 \pm 1.28$  (4-13) dır. Kullanılan ilaçlara karşı gelişen direnç durumuna bakıldığında ise INH ve RIF de dahil olmak üzere ortalama  $3.14 \pm 0.91$  (2-5) ilaca karşı direnç saptanmıştır.

Tüm olgularda INH+RIF direnci saptanmıştır. Bunun yanında 57 hastada (% 55.3) EMB direnci, 12 hastada (% 11.7) PZA direnci, 47 hastada ise (% 45.6) SM direnci olduğu gösterilmiştir. Bir olguda ise ofloksasin direnci saptanmıştır.

**Tablo 7: Direnç saptanan ilaçlar ve oranları:**

| Direçli İlaçlar | Toplam |       |
|-----------------|--------|-------|
| ETB             | 57     | 55,3% |
| PZA             | 12     | 11,7% |
| SM              | 47     | 45,6% |
| OFL             | 1      | 1,0%  |

Olgularımız radyolojik açıdan değerlendirildiğinde , 103 olgunun % 78.6'sında (n:81) limited (sınırlı), % 21.4'ünde (n:22) extensif (yaygın) hastalık tespit edilmiştir. 99 olguda (% 96.1) kavite mevcuttur. Olguların % 38'inde (n:40) lezyonlar tek taraflı, % 61.2'sinde (n:63) ise çift taraflıdır.

Olgularımızın ortalama hastanede kalış süresi:  $193.98 \pm 103.68$  (7-830) gün bulunmuştur. ÇID-tb tedavisinde ortalama  $5.06 \pm 0.48$  (2-7) ilaç kullanılmıştır.

Olgularımızın % 97.1'inde (n:100) enjektabl ilaç kullanılmıştır. En sık kullanılan enjektabl ilaç amikasin olmuştur.

**Tablo 8: ÇID-tb tedavisinde kullanılan enjektabl ilaçlar**

| Enjektabl İlaç | Hasta sayısı (n) | Yüzde (%) |
|----------------|------------------|-----------|
| Amikasin       | 90               | 87.4      |
| Streptomisin   | 1                | 1         |
| Kapreomisin    | 9                | 8.7       |

Olgularımızın % 98.1'inde (n:101) ÇID-tb tedavisinde kinolon kullanılmıştır. En sık kullanılan kinolon ofloksasin olmuştur.

**Tablo 9: ÇID-tb tedavisinde kullanılan kinolonlar:**

| Kinolonlar     | Hasta sayısı (n) | Yüzde (%) |
|----------------|------------------|-----------|
| Ofloksasin     | 86               | 83.5      |
| Siprofloksasin | 2                | 1.9       |
| Levofloksasin  | 13               | 12.6      |

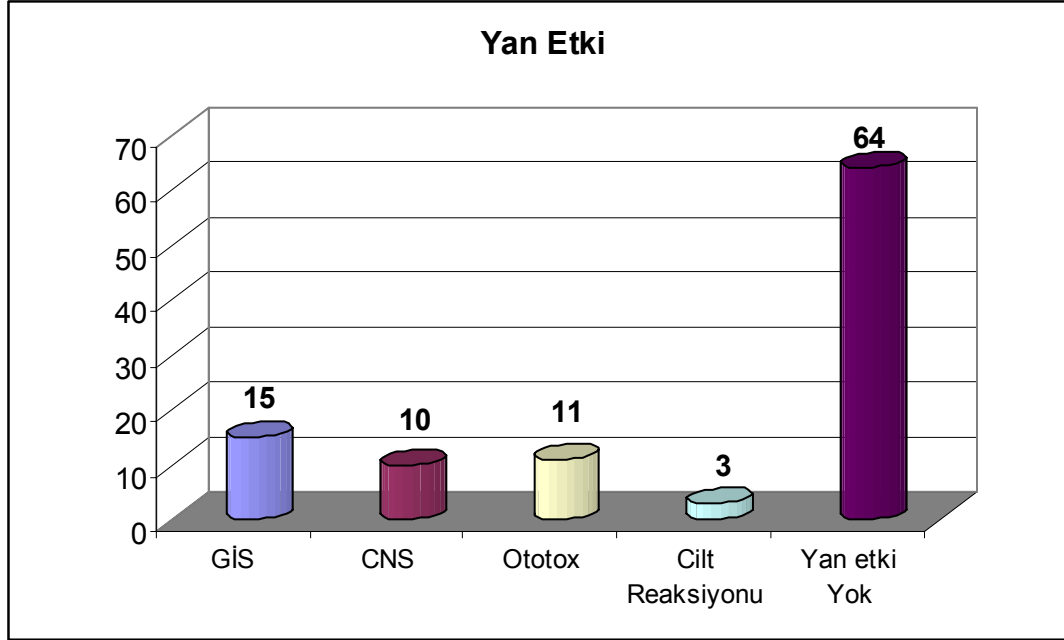
ÇID-tb tedavisinde, PAS: 101 olguda (% 98.1), Sikloserin: 101 olguda (% 98.1), Protionamid: 100 olguda (% 97.1) kullanılmıştır. Diğer ilaçlardan Klaritromisin: 2 olguda (% 1.9), Thiasetozon: 7 olguda (% 6.8), Lampren: 5 olguda (% 4.9), Augmentin: 2 olguda (% 1.9), Rifabutin: 1 olguda (% 1.0) kullanılmıştır.

**Tablo 10: ÇID-tb tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar:**

|              |  |     |       |
|--------------|--|-----|-------|
| <b>PAS</b>   |  | 101 | 98,1% |
| <b>CYC</b>   |  | 101 | 98,1% |
| <b>PRO</b>   |  | 100 | 97,1% |
| <b>KLATR</b> |  | 2   | 1,9%  |
| <b>TH</b>    |  | 8   | 7,8%  |
| <b>LAMPR</b> |  | 5   | 4,9%  |
| <b>AUG</b>   |  | 2   | 1,9%  |
| <b>RİFB</b>  |  | 1   | 1,0%  |

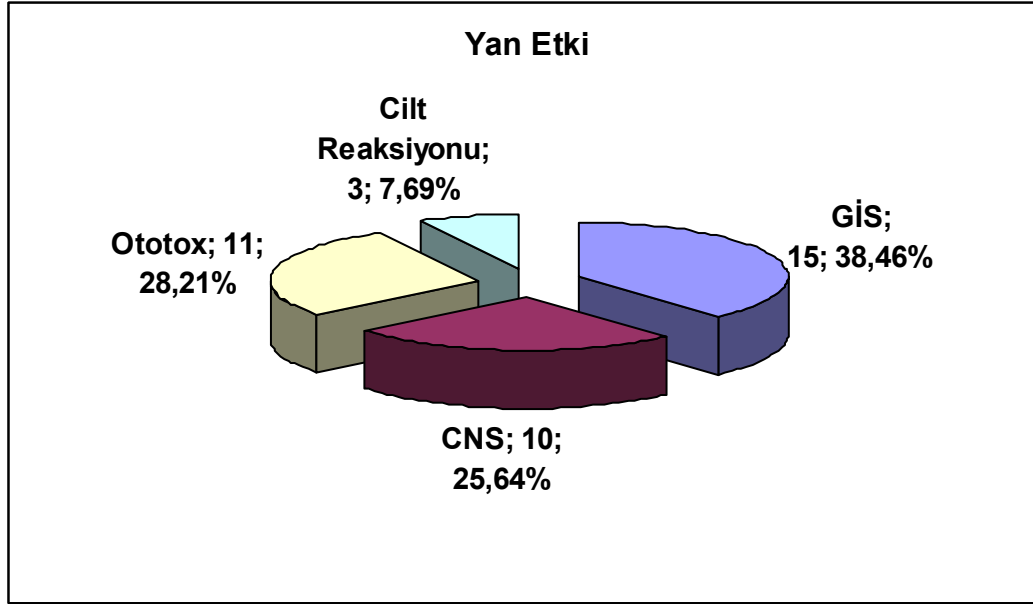
ÇİD-tb tedavisi verilen 103 olgudan 39 olguda (% 37.9) ilaç yan etkilerine rastlanmıştır. Bu olgulardan 15 olguda (% 14.6) bulantı, kusma, iştahsızlık, intolerans gibi gastrointestinal sisteme (GIS) ait yan etkiler, 10 olguda (% 9.7) depresyon, psikoz, davranış ve duygulanım bozukluğu, suisid girişimi gibi santral sinir sistemine (CNS) ait yan etkiler, 11 olguda (% 10.7) işitme kaybı, kulak çınlaması, baş dönmesi gibi vestibulokohlear sisteme (ototoksosite) ait yan etkiler, 3 olguda (% 2.9) ise cilt reaksiyonu görülmüştür.

**Şekil 6: 103 ÇİD-tb olgusunda görülen ilaç yan etkileri**



ÇİD-tb tedavisi sırasında yan etki görülen 39 olgu incelendiğinde, en sık % 38.46 'sında gastrointestinal sisteme ait yan etkiler, % 28.21'inde ototoksosite, %25.64'ünde santral sinir sistemine ait yan etkiler, % 7.69'unda ise cilt reaksiyonu yer almaktadır.

**Şekil 7: Yan etki görülen 39 olguda yan etki dağılımları**



ÇİD-tb tedavisi verilen 103 olgudan yan etki görülen 25 hastada (% 24.3) sorumlu ilaç kesilmiştir.

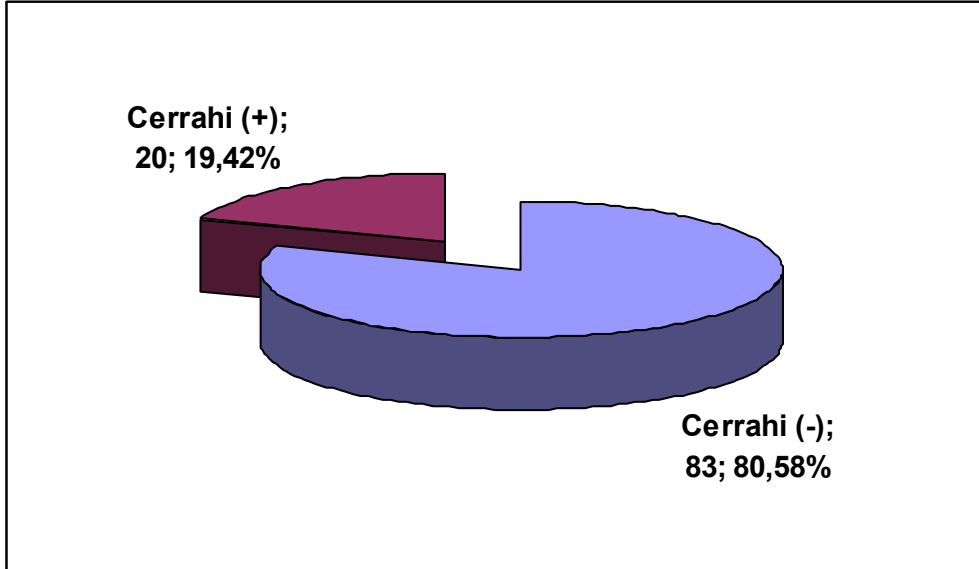
**Yan etki gelişme zamanı**  $1.13 \pm 2.49$  (0-15) ay olarak bulunmuştur.

**Tablo 11: Tüm hastalarda ve yan etki görülen olgularda yan etki ve ilaç kesme oranları**

| Yan Etkiler     | Topl<br>am | %      | %      |
|-----------------|------------|--------|--------|
| GİS             | 15         | 14,6%  | 38,46% |
| CNS             | 10         | 9,7%   | 25,64% |
| Ototox          | 11         | 10,7%  | 28,21% |
| Cilt Reaksiyonu | 3          | 2,9%   | 7,69%  |
| Toplam Yan Etki | 39         | 37,90% | 100 %  |
| İlaç Kesilmesi  | 25         | 24,3%  | 64,10% |

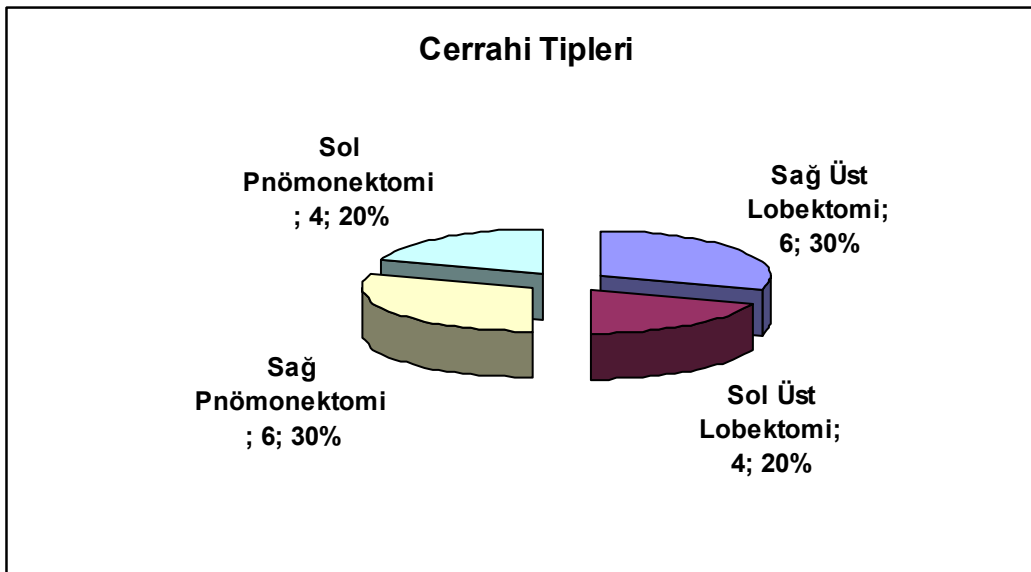
İlaç tedavisinin yanında, 103 ÇID-tb olgusunun % 19.42'sine (n: 20) cerrahi uygulanmıştır.

**Şekil 8: Cerrahi uygulanan hastalar**



Uygulanan cerrahi tipleri ise 6 olguda ( % 5.8) sağ üst lobektomi, 4 olguda ( % 3.9) sol üst lobektomi, 6 olguda ( % 5.8) sağ pnömonektomi ve 4 olguda ( % 3.9) ise sol pnömonektomidir.

**Şekil 9: Cerrahi uygulanan 20 hastadaki cerrahi tipleri:**



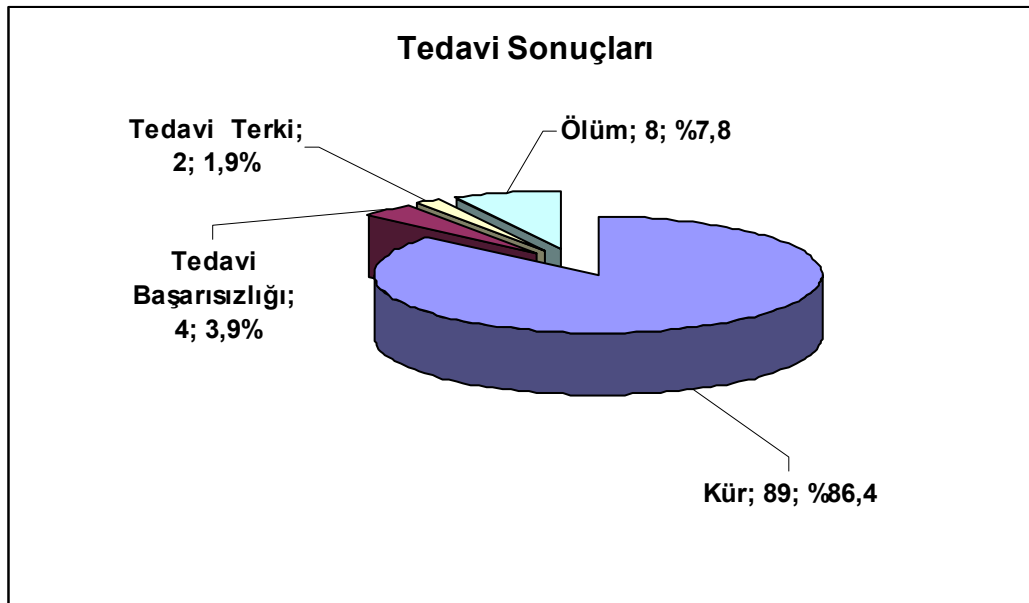
**Basil negativasyon zamanı** ortalama  $2.59 \pm 2.49$  (1-16) ay bulunmuştur.

**Tedavi sonuçları** değerlendirildiğinde ise; 103 ÇID-tb olgusunun % 86.4'ünün (n: 89) kür olduğu, % 3.9'unun (n: 4) tedavi başarısızlığı (failure) ile sonuçlandığı, % 1.9'unun (n: 2) tedaviyi terk ettiği, % 7.8'inin (n: 8) de herhangi bir nedenle tedavi sırasında öldüğü görülmektedir.

**Tablo 12: Tedavi sonuçları:**

| Tedavi sonucu               | Sayı | Yüzde |
|-----------------------------|------|-------|
| <b>Kür</b>                  | 89   | 86,4  |
| <b>Tedavi Başarısızlığı</b> | 4    | 3,9   |
| <b>Tedavi Terki</b>         | 2    | 1,9   |
| <b>Ölüm</b>                 | 8    | 7,8   |
| <b>Total</b>                | 103  | 100,0 |

**Şekil 10: Tedavi sonuçları**



Tedavisi biten hastalar nüks için izleme alınmış ve 21 hasta (% 20.4) 48 ay, 23 hasta (%22.3) 36 ay, 26 hasta (%25.2) 24 ay, 12 hasta (%11.7) 12 ay takip edilmiştir. Takip edildikleri süre zarfında olguların hiçbirinde relaps görülmemiştir.

### Tedavi Sonuçlarına Etki Eden Faktörler:

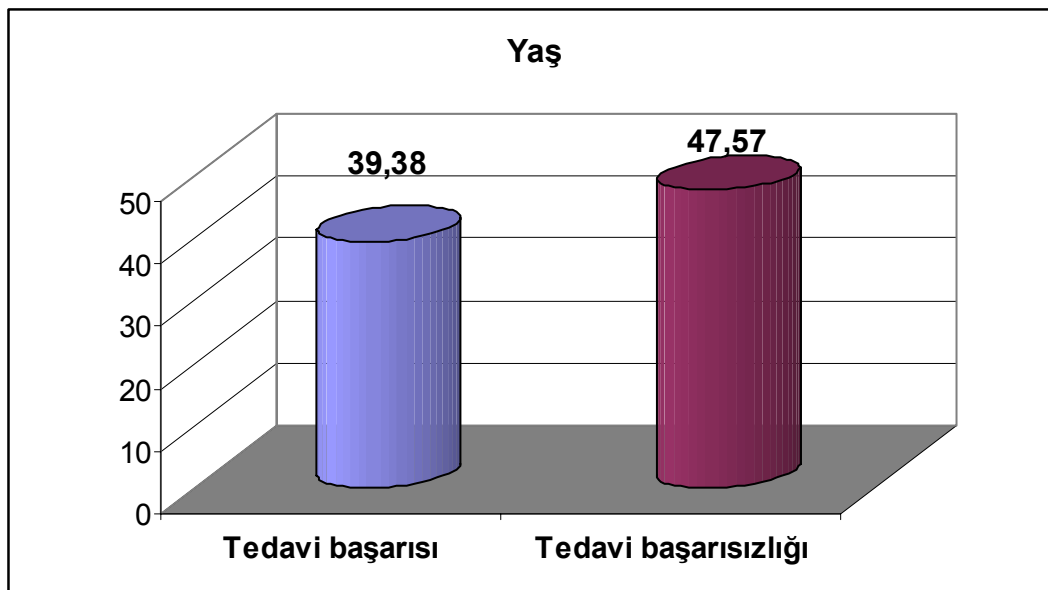
Tedavi sonuçlarına etki eden faktörleri değerlendirmek için ise, tedavi sonuçları; kür olan grup tedavisi başarılı olan grubu oluştururken, tedavi başarısızlığı, tedavi terki ve ölüm ise tedavisi başarısız olan grubu oluşturacak şekilde oluşturulmuştur.

**Tablo 13: Tedavisi başarılı ve başarısız olmak üzere 2 grupta tedavi sonuçları:**

| Tedavi sonucu               | Sayı | Yüzde |
|-----------------------------|------|-------|
| <b>Tedavi başarılı</b>      | 89   | 86,4  |
| <b>Tedavi başarısızlığı</b> | 14   | 13,6  |
| <b>Total</b>                | 103  | 100,0 |

**Yaş** açısından tedavisi başarılı ve başarısız olan grup karşılaştırıldığında ; yaştan tedavi sonuçlarına anlamlı bir etkisinin olduğu görülmüştür. Tedavisi başarılı grupta yaş ortalaması:  $39.38 \pm 13.09$  iken , başarısız grupta  $47.57 \pm 14.35$  bulunmuştur, **p değeri 0.034** ile anlamlılık değerindedir. Başarılı tedavi sonucunu etkileyen bağımsız prediktif faktörleri belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde de yaştan tedavi sonucunu etkilediği görülmüştür.

**Şekil 11: Tedavisi başarılı ve başarısız olan grupta yaş ortalaması**





**Cinsiyet** açısından tedavisi başarılı ve başarısız grup karşılaştırıldığında ise kadın veya erkek olmanın iki grup arasında anlamlı bir fark yaratmadığı gözlenmiştir.

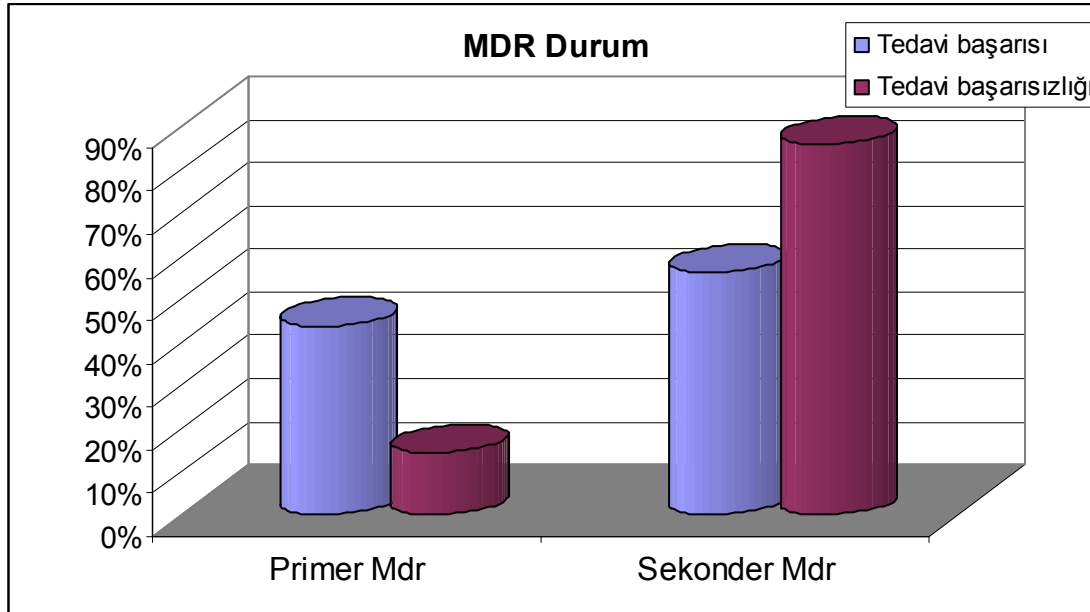
Öğrenim durumu , İstanbul’da yaşama, medeni durum, ailede tb öyküsünün olup olmaması ailede MDR-tb öyküsünün olup olmaması da tedavi sonuçlarında anlamlı bir farka yol açmamıştır.

**Ek hastalık** varlığı da yine 2 grup arasında belirgin bir farka neden olmamıştır.

**Sigara** içiciliğine bakıldığında ise, sigara içmemek, aktif içici olmak ve sigarayı bırakmış olmanın tedavisi başarılı ve başarısız olan grup arasında anlamlı bir fark göstermediği, yine içilen sigara miktarının (paket/yıl) 2 grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediği (tedavisi başarılı grupta ort  $14.76 \pm 19.93$  , başarısız grupta ort  $40.57 \pm 44.4$  p:0.055) ortaya konulmuştur.

**MDR tipi** incelendiğinde primer MDR olmasının tedavi başarısını etkileyen olumlu bir faktör olduğu görülür. (primer MDR başarılı grupta: % 43.8, başarısız grupta % 14.3, sekonder MDR başarılı grupta % 56.2, başarısız grupta % 85.7 ,  $\chi^2$ : 4.4, p: 0.036 ) Ancak lojistik regresyon analizi yapıldığında MDR tipi tedavi sonucunu etkileyen bağımsız bir prediktör olarak bulunmamıştır.

**Şekil 12: Tedavisi başarılı ve başarısız grupta primer ve sekonder MDR oranları:**



**Hastalık yaşı** incelendiğinde tedavi başarısı olan grupta  $6.47 \pm 7.11$  yıl, tedavi başarısızlığı olan grupta ise  $9 \pm 7.79$  yıl bulunmuş, ancak tedavi başarısına anlamlı bir etkisi olmamıştır (p: 0.225).

**Daha önceki tedavilerde kullanılan ortalama ilaç sayısı** da iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir ( tedavi başarısı olan grupta ilaç sayısı  $4.73 \pm 1.05$ , tedavi başarısızlığı olan grupta ilaç sayısı  $5.29 \pm 2.27$ , p: 0.133).

**Dirençli ilaç sayısı** değerlendirildiğinde de daha önceki tedavilerde kullanılan ve dirençli bulunan ilaç sayısının tedavi başarısını etkilemediği gösterilmiştir ( başarılı grupta dirençli ilaç sayısı  $3.16 \pm 0.89$ , başarısız grupta  $3 \pm 1.04$  , p: 0.549)

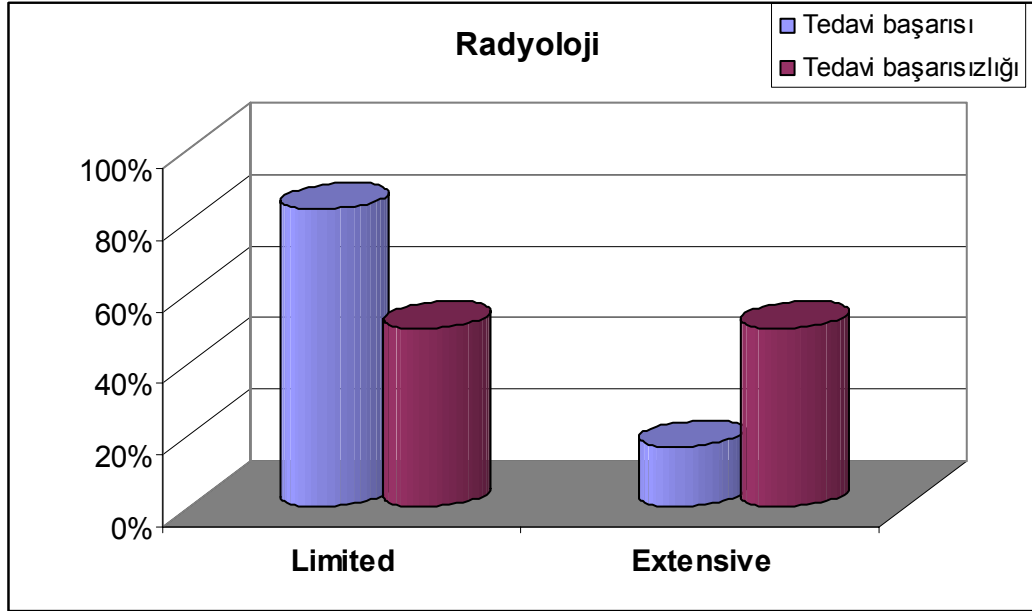
**EMB direnci, PZA direnci, SM direnci, Ofloksasin direnci** varlığının da tedavi başarısında etkisi gösterilememiştir.

**Radyolojik olarak hastalığın limited veya ektensif olması** tedavi başarısını anlamlı olarak etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıkar ( limited MDR, tedavi başarısı grubunda % 83.1, tedavi başarısızlığı grubunda % 50.0; extensif MDR tedavi başarısı grubunda % 16.9, tedavi başarısızlığı grubunda % 50.0,  $x^2:7.91$ , **p: 0.005**). Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde de yine radyolojinin extensive olması tedavi başarısını etkileyen bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur. (Şekil 13)

**Kavite varlığı** tedavi başarılı ve başarısız grup arasında bir fark göstermemiştir.

**Lezyon yerinin tek taraflı veya çift taraflı olmasının** tedavisi başarılı olan ve olmayan grup arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir ( tek taraflı hastalık, tedavi başarısı olan grupta: % 42.7, başarısız grupta: %14.3; çift taraflı hastalık tedavi başarısı olan grupta: % 57.3, başarısız grupta: %85.7  $x^2: 4.11$ , p: 0.043). Lojistik regresyon analizi yapıldığında ise lezyon yerinin tek taraflı olmasının tedavi başarısını olumlu etkilediği gösterilememiştir.

**Şekil 13: Tedavisi başarılı ve başarısız grupta limited ve extensive radyoloji oranları:**



**Hastanede yatış süresinin** tedavi başarısında etkisi olmadığı gözükmemektedir.

( Tedavi başarısı olan grupta hastane yatış süresi:  $197.6 \pm 107.89$ , tedavisi başarısız olan grupta  $171 \pm 69.95$ ,  $p: 0.375$ )

**MDR ilaç sayısı** tedavi başarısına etkisi açısından incelendiğinde, ÇİD-tb tedavisinde kullanılan ilaç sayısında, tedavi başarısı sağlanan ve sağlanamayan grupta bir fark saptanamamıştır ( başarılı tedavi grubunda  $5.04 \pm 0.47$ , başarısız tedavi grubunda  $5.14 \pm 0.53$ ,  $p: 0.482$ )

**Tedavide enjektebl ilaç kullanımı, kinolon kullanımı, PAS kullanımı, Sikloserin kullanımı, Protionamid kullanımı, Klaritromisin kullanımı, Thiasetozon kullanımı, Lampren kullanımı, Augmentin kullanımı, Rifabutin kullanımının** tedavisi başarılı ve başarısız grup arasında tedavi sonuçlarını istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilemediği görülmüştür.

**İlaç yan etkisi** gelişmesinin tedavi sonuçlarına etkisi değerlendirildiğinde tedavi başarısını etkilemediği görülmüştür. (Tedavisi başarılı olan grupta % 30.3 oranında yan etkiye rastlanırken, tedavisi başarısız olan grupta % 35.7'sinde yan etki görülmüştür,  $p: 0.686$ ).

**Yan etki zamanı** (kaçıncı ayda yan etki geliştiği) da tedavisi başarılı ve başarısız grup arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. (Tedavi başarısı grubunda yan etki zamanı:  $1.12 \pm 2.58$ , tedavi başarısızlığı grubunda  $1.14 \pm 1.88$ )

**Yan etki nedeniyle ilaç kesilmesi** durumunun da tedavi sonucunu etkilemediği görülmüştür. Başarılı tedavi grubunda ilaç kesilmesine % 21.3 oranında rastlanırken, başarısız tedavi grubunun % 42.9'unda ilaç kesilmiştir, p: 0.081.

**Cerrahi uygulamanın** tedavi başarısına etkisi araştırıldığında ise, cerrahinin tedavi başarı sağlanan ve sağlanamayan grup arasında anlamlı bir farka yol açmadığı saptanmıştır. Tedavisi başarılı grupta %19.1oranında cerrahi uygulanırken, başarısız gruptaki hastaların % 21.4'üne cerrahi yapılmıştır.

**Uygulanan cerrahi tipinin** de tedavi sonucuna anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

**Basil negativasyon zamanının** tedavi sonucunu anlamlı olarak etkilemediği görülmüştür. Tedavisi başarılı olan grupta basil negatifleşme zamanı  $2.44 \pm 2.43$  ay iken, tedavi başarısızlığı grubunda  $4.11 \pm 2.67$  ay, p: 0.054 olarak bulunmuştur.

**Tablo 14: Tedavi sonuçları ve etkileyen faktörlerin istatistiksel analizi**

|                           |                        | Tedavi başarısı |        | Tedavi başarısızlığı |        |                |
|---------------------------|------------------------|-----------------|--------|----------------------|--------|----------------|
| <b>Cinsiyet</b>           | <b>Kadın</b>           | 20              | 22,5%  | 2                    | 14,3%  | $\chi^2:0,483$ |
|                           | <b>Erkek</b>           | 69              | 77,5%  | 12                   | 85,7%  | $p=0,487$      |
| <b>Öğrenim Durumu</b>     | <b>Okuryazar Değil</b> | 1               | 1,1%   |                      | 0,0%   |                |
|                           | <b>İlkokul</b>         | 68              | 76,4%  | 11                   | 78,6%  |                |
|                           | <b>Ortaokul</b>        | 1               | 1,1%   | 1                    | 7,1%   |                |
|                           | <b>Lise</b>            | 15              | 16,9%  | 2                    | 14,3%  | $\chi^2:3,09$  |
|                           | <b>Üniversite</b>      | 4               | 4,5%   |                      | 0,0%   | $p=0,541$      |
| <b>İstanbulda Yaşama</b>  | <b>İst İçi</b>         | 47              | 52,8%  | 9                    | 64,3%  | $\chi^2:0,642$ |
|                           | <b>İst Dışı</b>        | 42              | 47,2%  | 5                    | 35,7%  | $p=0,423$      |
| <b>Medeni durum</b>       | <b>Bekar</b>           | 16              | 18,0%  | 3                    | 21,4%  | $\chi^2:0,096$ |
|                           | <b>Evli</b>            | 73              | 82,0%  | 11                   | 78,6%  | $p=0,757$      |
| <b>Ailede Tb Öyküsü</b>   | <b>Yok</b>             | 75              | 84,3%  | 13                   | 92,9%  | $\chi^2:0,717$ |
|                           | <b>Var</b>             | 14              | 15,7%  | 1                    | 7,1%   | $p=0,397$      |
| <b>AiledeMDRTb Öyküsü</b> | <b>Yok</b>             | 79              | 88,8%  | 14                   | 100,0% | $\chi^2:1,74$  |
|                           | <b>Var</b>             | 10              | 11,2%  |                      | 0,0%   | $p=0,187$      |
| <b>Ek Hastalık</b>        | <b>Yok</b>             | 64              | 71,9%  | 10                   | 71,4%  | $\chi^2:0,001$ |
|                           | <b>Var</b>             | 25              | 28,00% | 4                    | 28,50% | $p=0,970$      |
| <b>Sigara</b>             | <b>Sigara İçmiyor</b>  | 39              | 43,8%  | 3                    | 21,4%  |                |
|                           | <b>Aktif İçici</b>     | 29              | 32,6%  | 5                    | 35,7%  | $\chi^2:3,23$  |
|                           | <b>Exsmoker</b>        | 21              | 23,6%  | 6                    | 42,9%  | $p=0,198$      |
| <b>MDR Tipi</b>           | <b>Primer Mdr</b>      | 39              | 43,8%  | 2                    | 14,3%  | $\chi^2:4,4$   |
|                           | <b>Sekonder Mdr</b>    | 50              | 56,2%  | 12                   | 85,7%  | $p=0,036$      |
| <b>Radyoloji Sonucu</b>   | <b>Limited</b>         | 74              | 83,1%  | 7                    | 50,0%  | $\chi^2:7,91$  |
|                           | <b>Extensive</b>       | 15              | 16,9%  | 7                    | 50,0%  | $p=0,005$      |
| <b>Kavite</b>             | <b>Kavite Yok</b>      | 3               | 3,4%   | 1                    | 7,1%   | $\chi^2:0,461$ |
|                           | <b>Kavite Var</b>      | 86              | 96,6%  | 13                   | 92,9%  | $p=0,497$      |
| <b>Lezyon Yeri</b>        | <b>Unilateral</b>      | 38              | 42,7%  | 2                    | 14,3%  | $\chi^2:4,11$  |
|                           | <b>Bilateral</b>       | 51              | 57,3%  | 12                   | 85,7%  | $p=0,043$      |
| <b>ETB direnci</b>        | <b>Direnç Yok</b>      | 39              | 43,8%  | 7                    | 50,0%  | $\chi^2:0,187$ |
|                           | <b>Direnç Var</b>      | 50              | 56,2%  | 7                    | 50,0%  | $p=0,665$      |
| <b>PZA direnci</b>        | <b>Direnç Yok</b>      | 78              | 87,6%  | 13                   | 92,9%  | $\chi^2:0,32$  |
|                           | <b>Direnç Var</b>      | 11              | 12,4%  | 1                    | 7,1%   | $p=0,572$      |
| <b>SM direnci</b>         | <b>Direnç Yok</b>      | 48              | 53,9%  | 8                    | 57,1%  | $\chi^2:0,05$  |
|                           | <b>Direnç Var</b>      | 41              | 46,1%  | 6                    | 42,9%  | $p=0,823$      |
| <b>OFL kullanımı</b>      | <b>Yok</b>             | 88              | 98,9%  | 14                   | 100,0% | $\chi^2:0,159$ |
|                           | <b>Var</b>             | 1               | 1,1%   |                      | 0,0%   | $p=0,69$       |

|                   |                   |    |       |    |        |                |
|-------------------|-------------------|----|-------|----|--------|----------------|
| Enjektabl ilaçlar | Yok               | 2  | 2,2%  | 1  | 7,1%   |                |
|                   | Amikasin          | 78 | 87,6% | 12 | 85,7%  |                |
|                   | Kapreomisin       | 8  | 9,0%  | 1  | 7,1%   | $\chi^2:1,2$   |
|                   | Sm                | 1  | 1,1%  |    | 0,0%   | p=0,752        |
| Kinolonlar        | Yok               | 2  | 2,2%  |    | 0,0%   |                |
|                   | Ofloksasin        | 74 | 83,1% | 12 | 85,7%  |                |
|                   | Siprofloksasin    | 1  | 1,1%  | 1  | 7,1%   | $\chi^2:2,96$  |
|                   | Levofloks         | 12 | 13,5% | 1  | 7,1%   | p=0,397        |
| PAS               | Yok               | 2  | 2,2%  |    | 0,0%   | $\chi^2:0,321$ |
|                   | Var               | 87 | 97,8% | 14 | 100,0% | p=0,571        |
| SİKLOSERİN        | Yok               | 2  | 2,2%  |    | 0,0%   | $\chi^2:0,321$ |
|                   | Var               | 87 | 97,8% | 14 | 100,0% | p=0,571        |
| PROTİONAMİD       | Yok               | 3  | 3,4%  |    | 0,0%   | $\chi^2:0,486$ |
|                   | Var               | 86 | 96,6% | 14 | 100,0% | p=0,486        |
| KLARİTROMİSİN     | Yok               | 88 | 98,9% | 13 | 92,9%  | $\chi^2:2,3$   |
|                   | Var               | 1  | 1,1%  | 1  | 7,1%   | p=0,129        |
| THİASETOZON       | Yok               | 83 | 93,3% | 12 | 85,7%  | $\chi^2:1,56$  |
|                   | Var               | 6  | 6,7%  | 2  | 14,3%  | p=0,456        |
| LAMPREN           | Yok               | 84 | 94,4% | 14 | 100,0% | $\chi^2:0,827$ |
|                   | Var               | 5  | 5,6%  |    | 0,0%   | p=0,363        |
| AUGMENTİN         | Yok               | 87 | 97,8% | 14 | 100,0% | $\chi^2:0,321$ |
|                   | Var               | 2  | 2,2%  |    | 0,0%   | p=0,571        |
| RİFABUTİN         | Yok               | 88 | 98,9% | 14 | 100,0% | $\chi^2:0,159$ |
|                   | Var               | 1  | 1,1%  |    | 0,0%   | p=0,69         |
| İlaç Yan Etkisi   | Yok               | 62 | 69,7% | 9  | 64,3%  | $\chi^2:0,163$ |
|                   | Var               | 27 | 30,3% | 5  | 35,7%  | p=0,686        |
| GİS               | Yok               | 77 | 86,5% | 11 | 78,6%  | $\chi^2:0,614$ |
|                   | Var               | 12 | 13,5% | 3  | 21,4%  | p=0,433        |
| CNS               | Yok               | 79 | 88,8% | 14 | 100,0% | $\chi^2:1,74$  |
|                   | Var               | 10 | 11,2% |    | 0,0%   | p=0,187        |
| Ototox            | Yok               | 81 | 91,0% | 11 | 78,6%  | $\chi^2:1,96$  |
|                   | Var               | 8  | 9,0%  | 3  | 21,4%  | p=0,161        |
| Cilt Reaksiyonu   | Yok               | 86 | 96,6% | 14 | 100,0% | $\chi^2:0,486$ |
|                   | Var               | 3  | 3,4%  |    | 0,0%   | p=0,486        |
| İlaç Kesilmesi    | Yok               | 70 | 78,7% | 8  | 57,1%  | $\chi^2:3,04$  |
|                   | Var               | 19 | 21,3% | 6  | 42,9%  | p=0,081        |
| Cerrahi Uygulama  | Yok               | 72 | 80,9% | 12 | 85,7%  | $\chi^2:0,186$ |
|                   | Var               | 17 | 19,1% | 2  | 14,3%  | p=0,666        |
| Cerrahi Tip       | Yok               | 72 | 80,9% | 11 | 78,6%  |                |
|                   | Sağ Üst Lobektomi | 4  | 4,5%  | 2  | 14,3%  |                |
|                   | Sol Üst Lobektomi | 4  | 4,5%  |    | 0,0%   |                |
|                   | Sağ Pnömonektomi  | 5  | 5,6%  | 1  | 7,1%   | $\chi^2:3,30$  |
|                   | Sol Pnömonektomi  | 4  | 4,5%  |    | 0,0%   | p=0,508        |

|                   |     | Tedavi başarısı n:89 |        | Tedavi Başarısızlığı n:14 |        |               |
|-------------------|-----|----------------------|--------|---------------------------|--------|---------------|
| Enjektabl ilaçlar | Yok | 2                    | 2,20%  | 1                         | 7,10%  | $\chi^2:0,02$ |
|                   | Var | 87                   | 97,70% | 13                        | 92,80% | p=0,897       |
| Kinolonlar        | Yok | 2                    | 2,20%  |                           | 0,00%  | $\chi^2:0,29$ |
|                   | Var | 87                   | 97,70% | 14                        | 99,90% | p=0,585       |

|                                | Tedavi başarısı n:89 | Tedavi Başarısızlığı n:14 | t    | p            |
|--------------------------------|----------------------|---------------------------|------|--------------|
| Yaş                            | 39,38±13,09          | 47,57±14,35               | 2,15 | <b>0,034</b> |
| Hastanede yatış süresi         | 197,6±107,89         | 171±69,95                 | 0,89 | 0,375        |
| Sigara miktarı                 | 14,76±19,93          | 40,57±44,4                | 2,14 | 0,055        |
| Hastalık Yaşı                  | 6,47±7,11            | 9±7,79                    | 1,22 | 0,225        |
| İlaç Sayısı                    | (5) 4,73±1,05        | (5) 5,29±2,27             | 1,51 | 0,133        |
| Dirençli ilaç sayısı           | (3) 3,16±0,89        | (3) 3±1,04                | 0,60 | 0,549        |
| MDR ilaç sayısı                | (5) 5,04±0,47        | (5) 5,14±0,53             | 0,71 | 0,482        |
| Ay olarak yan etki zamanı      | 1,12±2,58            | 1,14±1,88                 | 0,03 | 0,979        |
| Basil Negatifleşme zamanı (Ay) | 2,44±2,43            | 4,11±2,67                 | 1,95 | 0,054        |

## LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

|                                       | B          | p            | Exp(B) | 95,0%<br>EXP(B)<br>Lower | C.I.for<br>Upper |
|---------------------------------------|------------|--------------|--------|--------------------------|------------------|
| <b>Yas</b>                            | 0,076      | <b>0,042</b> | 1,08   | 1,003                    | 1,16             |
| <b>Cinsiyet (Erkek)</b>               | 0,916      | 0,442        | 2,50   | 0,242                    | 25,841           |
| <b>MDR Durum(Bekar)</b>               | -<br>1,593 | 0,134        | 0,20   | 0,025                    | 1,635            |
| <b>Hastalık Yaşı</b>                  | -<br>0,046 | 0,427        | 0,96   | 0,853                    | 1,07             |
| <b>Radıoloji (Extensive)</b>          | -<br>0,817 | <b>0,008</b> | 1,33   | 0,195                    | 1,974            |
| <b>Kavite(Var)</b>                    | 1,697      | 0,469        | 5,46   | 0,055                    | 59,058           |
| <b>Lezyon yeri(bilateral)</b>         | -<br>2,628 | 0,144        | 0,07   | 0,002                    | 2,453            |
| <b>İlaç Sayısı</b>                    | 0,177      | 0,447        | 1,19   | 0,757                    | 1,881            |
| <b>Dirençli İlaç Sayısı</b>           | -<br>0,303 | 0,489        | 0,74   | 0,314                    | 1,741            |
| <b>Cerrahi<br/>Tipi(pnömonektomi)</b> | -<br>1,204 | 0,254        | 0,30   | 0,038                    | 2,375            |
| <b>Basil Negatifleşme<br/>zamanı</b>  | -0,46      | 0,575        | 1,067  | 0,850                    | 1,340            |



## TARTIŞMA

Tb, dünyada halen oldukça yaygın bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Tüberkülozda ilaç direnci dünyada ve Türkiye’de, tedaviye uyumsuzluk, yetersiz ve uygunsuz tedavi yaklaşımları, tedavinin direkt gözetim altında yapılmaması ve hastaların düşük sosyoekonomik durumu tedavi sonucunu olumsuz etkileyen faktörlerdir(18,19). ÇID-tb ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir hastalıktır (26). ÇID-tb’un tedavisi uzun süreli, pahalı ve ilaç toksisitesi nedeniyle de zordur (3). Ancak diğer yandan birçok çalışma, ÇID-tb’un tedavi edilebilir olduğunu göstermektedir (52,53). Bizim çalışmamızda da ÇID-tb’un tedavi edilebilir bir hastalık olduğu görülmektedir. Olgularımızda **%86.4 kür** sağlanmıştır. Kür oranının yüksek olmasında ÇID-tb tedavisine uyumun çok önemli olduğu düşünülür (26). Bunu sağlayabilmek amacıyla, hastanede yatış süresince hastalarımızın ilaçları direkt gözetim altında verilmiş, hastaneden çıktıktan sonraki dönemde de aile üyelerinden biri tedavinin devamından sorumlu tutulmuştur. Hasta ve ailesi, tedavinin uzun süreli olması, çok sayıda ve yan etkileri olan ilaçların kullanımı nedeniyle tedaviye uyumun zorlaşabileceği göz önüne alınarak, bilgilendirilmiştir. Hastanın tedavisi hastane yatışında ve sonrasındaki kontrollerinde tek merkezden yönetilmiş, takibi aynı ekiple yapılarak hastanın güveni ve tedaviye uyumu sağlanmaya çalışılmıştır.

Kliniğimizde, 1994-2000 yılları arasında ÇID-TB tanısı konularak, tedavi uygulanan 142 hasta incelenmiş ve %70 kür sağlanmıştır. Olguların %6’sında tedavi başarısızlığı, %11’sinde tedavi terki ve %13’ünde ölüm saptanmıştır. Bu seride ölüm oranlarının yüksek olması ise bu olguların ek hastalıklarının varlığına ya da hastalığın yaygınlığına bağlanmıştır (54).

ÇID-tb’un tedavi sonuçları ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, DGT uygulanmayan ülkelerde bile olumlu sonuçlar alındığı görülmektedir. Goble’nin 1973-1983 yıllarına ait çalışmasında kür %56, tedavi başarısızlığı %35 oranında karşımıza çıkmaktadır (52). Türkiye’den yapılan Tahaoğlu’nun çalışmasında, tedavi başarısı %77, kür %49, olası kür % 27 olarak bulunmuştur (53). Diğer çalışmalarda kür oranlarına bakıldığında Kore’de %18, Hollanda’da %75, Peru’da %93 kür sağlandığı bildirilmiştir (55,56,57). DGT uygulanan ülkelerdeki kür oranları da ABD’de %79, Kore’de %69, Peru’da %48 olarak bildirilmiştir (58,59,60).

Çalışmamızda yaş ortalaması  $40.50 \pm 13.50$  olup, olgularımızın yaşı 14 ile 72 yaş arasında değişmektedir. Tedavi başarısı (kür) ile tedavi başarısızlığı grubu karşılaştırıldığında tedavi başarısı grubunda yaş ortalaması  $39.38 \pm$  iken, tedavi başarısızlığı grubunda yaş ortalaması  $47.57 \pm 14.35$ ’tir (  $p:0.034$ ) Lojistik regresyon analizi ile yaşı tedavi sonucuna etkisi değerlendirildiğinde de yaşı tedavi sonucunu etkileyen bir faktör olduğu ortaya çıkmaktadır.

Tahaoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da tedavisi başarılı grubun yaş ortalaması  $36 \pm 12$  , tedavisi başarısız grubun yaş ortalaması  $42 \pm 11$  bulunmuştur. Yine tedavi sonucuna yaşın etkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ileri yaşın, başarısız tedavi sonucuyla ilişkili olduğu ortaya çıkmaktadır (53). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da ÇID-tb tedavisinde genç yaşın tedavi başarısını artırdığı gösterilmiştir (61).

Olgularımızın % 28.2 sinde ek hastalık mevcuttur. En sık olarak %16.5 hastada DM, %5.8 hastada KOAH tespit edilmiştir. Ek hastalık varlığının tedavi sonucuna anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Hastalık yaşı ve tedavi sonucuna etkisi incelendiğinde farklı çalışmalarda farklı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Goble'nin çalışmasında hastalık süresi ortalama 6 yıl olup 1 ile 39 yıl arasında değişmektedir ve tedavi sonucuna etkisi saptanamamıştır (52). Tahaoğlu'nun çalışmasında da ortalama hastalık süresi 80 aydır (5-416 ay) ve tedavisi başarılı olan ve tedavisi başarısız grup arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (53). Kim'in serisinde bu süre ortalama 6.4 yıl (4 ay-40 yıl) olduğu ve hastalık süresinin az olmasının başarılı tedavi sonucuyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (61). Bizim çalışmamızda olgularımızın ÇID-tb tanısı alana kadar geçen süre ortalama  $6.82 \pm 7.22$  yıldır ve 1 ile 32 yıl arasında değişmektedir. Tedavi başarısı sağlanan ve tedavisi başarısız gruplar karşılaştırıldığında ise, 2 grup arasında hastalık yaşı açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Önceki tedavilerde kullanılan ilaç sayısı ve direnç bulunan ilaç sayısıyla, bunların tedavi sonucuna etkisine bakıldığında, birçok çalışmada bu etkenlerin incelendiği görülmektedir. Goble'nin çalışmasında, hastaların ÇID-tb tanısı alana kadar ortalama 6 (2-11) ilaç kullandıkları ve yine ortalama 6 ilaca karşı dirençli olduğu saptanmıştır. Yapılan çok değişkenli analizle de önceki tedavilerde fazla sayıda ilaç kullanmış olmanın başarısız tedavi sonucuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum önceki tedavilerde fazla sayıda ilaç kullanılmasının in vitro ilaç direncine yol açarak ve hastanın tedavide kullanılabilecek olan duyarlı ilaç sayısını azaltarak sonucu olumsuz olarak etkilediği düşünülerek açıklanmıştır (52). Tahaoğlu'nun serisinde de ortalama 5.7 (3-10) ilaç kullanıldığı ve bunlardan ortalama 4.4 (2-9) ilaca direnç saptandığı belirtilmiştir. Bu çalışmada da tedavisi başarısız olan grupta önceki tedavilerde kullanılan ilaç sayısı daha fazla bulunmuştur (53). Kim'in çalışmasında olguların ortalama 4.4 ilaç kullandığı ve 3.7 ilaca dirençli olduğu görülmüştür. Tedavi sonucuna etkisi değerlendirildiğinde de dirençli ilaç sayısının az olmasının tedavi başarısını arttırdığı ifade edilmiştir (61). Lima- Peru'da yapılan çalışmada da ortalama ilaç sayısı 7, dirençli ilaç sayısı 6 bulunmuştur (57).

Bizim çalışmamızda da daha önceki tedavilerde kullanılan ilaç sayısı ortalama  $4.81 \pm 1.28$  (4-13), dirençli ilaç sayısı  $3.14 \pm 0.91$  (2-5) bulunmuştur. Ancak ilaç sayısı ve dirençli ilaç sayısının tedavi sonucuyla anlamlı bir ilişkisi saptanamamıştır.

Çalışmamızda olgularımızın %39.8'inin primer MDR, %60.2'sinin sekonder MDR olduğu görülür. Tedavi sonucuyla ilişkilendirildiğinde, tek değişkenli analizde primer MDR tipinin tedavi başarısını etkileyen olumlu bir faktör olduğu görülür. Primer MDR başarılı grupta: % 43.8, başarısız grupta % 14.3, sekonder MDR başarılı grupta % 56.2, başarısız grupta % 85.7 , **x<sup>2</sup>: 4.4, p: 0.036** dir. Ancak lojistik regresyon analizi yapıldığında MDR tipi tedavi sonucunu etkileyen bağımsız bir prediktör olarak bulunmamıştır.

ÇID-tb olgularında hastalığın yaygınlığını, lokalizasyonunu, kavite varlığını ve ortaya çıkabilecek komplikasyonları takip etmek için radyolojiden faydalanılır. Goble'nin çalışmasında olguların %84'ünde en az bir kavitenin eşlik ettiği, çift taraflı, yaygın lezyonlar saptanmıştır (52). Tahaoğlu'nun serisinde olguların %60'ında sınırlı , %40'ında yaygın hastalık olup, %96 olguda da en az bir kavite görülmüştür. Ancak radyolojik olarak hastalığın yaygın ve sınırlı olmasının tedavi sonuçlarına anlamlı bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (53). Yew ve arkadaşlarının çalışmasında ise radyolojik olarak extensif tutulumun tedavisi başarılı ve başarısız grup arasında anlamlı bir farklılığa yol açmadığı ancak kavite varlığının tedavi sonucunu olumsuz etkilediği görülmüştür (59). Bizim çalışmamızda olgularımız radyolojik açıdan değerlendirildiğinde , 103 olgunun % 78.6'sında limited (sınırlı), % 21.4'ünde extensive (yaygın) hastalık tespit edilmiştir. 99 olguda (% 96.1) kavite mevcuttur. Olguların % 38'inde lezyonlar tek taraflı, % 61.2'sinde ise çift taraflıdır.

Çalışmamızda **radyolojik olarak hastalığın limited veya ekstensif olması** tedavi başarısını anlamlı olarak etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Limited MDR, tedavi başarısı grubunda % 83.1, tedavi başarısızlığı grubunda % 50.0; extensif MDR tedavi başarısı grubunda % 16.9, tedavi başarısızlığı grubunda % 50.0, **x<sup>2</sup>: 7.91, p: 0.005** dir. Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde de yine radyolojinin extensif olması tedavi başarısını etkileyen bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur. Kavite varlığı tedavisi başarılı ve başarısız grup arasında bir fark göstermemiştir. Lezyon yerinin tek taraflı veya çift taraflı olması da tedavisi başarılı olan ve olmayan grup arasında tek değişkenli analizde anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

ÇID-tb tedavisinde hastanın daha önce hiç kullanmamış olduğu en az 3 yeni ilaç (2. sıra tb ilacı) yer almalı ve tedavi süresi en az 18-24 ay olmalıdır (36). ÇID-tb tedavi rejiminin enjektabl bir ilaç, florokinolon grubu bir ilaç ve grup 4'den etionamid ve sikloserin gibi ilaçlar olmak üzere tercihen 5 ilahtan oluşturulması önerilir (38, 39). Tahaoğlu'nun çalışmasında ÇID-tb tedavisinde ortalama 5.5 (3-9) ilaç kullanılmış, tedavideki ilaç sayısı tedavisi başarılı ve başarısız grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Ancak tedavide ofloksasinin yer almamasının başarısız tedaviye yol açabildiği gösterilmiştir (53). Chan ve arkadaşlarının çalışmasında da florokinolon kullanımının yaşlı hastalarda tedavi sonucunu olumlu etkilediği gösterilmiştir (61). Lima-Peru çalışmasında da ÇID-tb tedavisinde ortalama 6 ilaç kullanılmış, 5'i 2. sıra ilaçlardan oluşmuştur. Bir parenteral aminoglikozid, florokinolon grubu bir ilaç, sikloserin ve PAS en çok kullanılan ilaçlar olmuştur (57). Yew'in çalışmasında ÇID-tb tedavisinde ortalama 4.7 ilaç kullanılmış, ofloksasin/levofloksasin, aminoglikozid, protionamid, sikloserin, PZA ve EMB yeni rejimde kullanılan ilaçlar olmuştur. Kullanılan 2. sıra ilaç sayısının tedavi sonucuna bir etkisi ise saptanamamıştır (59).

Çalışmamızda ÇID-tb tedavisinde ortalama  $5.06 \pm 0.48$  (2-7) ilaç kullanılmıştır.

Olgularımızın % 97.1'inde enjektabl ilaç, en sık amikasin, % 98.1'inde kinolon, en sık ofloksasin, PAS (% 98.1), Sikloserin (% 98.1), Protionamid (% 97.1) kullanılmıştır. Daha az sıklıkla kullanılan diğer ilaçlar Klaritromisin (% 1.9), Thiasetozon (% 6.8), Lampren (% 4.9), Augmentin (% 1.9), Rifabutin (% 1.0) dir.

Tedavi başarısına etkisi açısından incelendiğinde, ÇID-tb tedavisinde kullanılan ilaç sayısının, tedavi başarısı sağlanan ve sağlanamayan grup arasında anlamlı bir farklılığa yol açmadığı görülmüştür.

ÇID-tb tedavisinde yan etkileri olan, tolere edilmesi güç, toksik ilaçlar kullanılmaktadır. Goble'nin çalışmasında olguların %30'unda, Tahaoğlu'nun çalışmasında da olguların %39'unda yan etki gelişmiş ve ilaç kesilmesini gerektirmiştir. Her iki çalışmada da en sık yan etkiye Amikasin neden olmuştur (52, 53). Kim'in çalışmasında olguların %8.9 unda ilaç bırakmaya neden olan yan etkiler görülmüştür. En sık PZA ve Protionamide bağlı hepatit, Sikloserine bağlı nörolojik semptomlar, PAS kullanımına bağlı gastrointestinal yan etkiler ve kütenöz hipersensitivite reaksiyonları görülmüştür (61). Yew'in çalışmasında da %39.7 oranında yan etkiye rastlanılmış, en sık otovestibüler, gastrointestinal ve santral sinir sistemine ait yan etkiler görülmüştür (59).

Bizim çalışmamızda ÇID-tb tedavisi verilen 103 olgudan 39'unda (% 37.9) ilaç yan etkilerine rastlanmıştır. 15 olguda (% 14.6) bulantı, kusma, iştahsızlık, intolerans gibi gastrointestinal sisteme (GIS) ait yan etkiler, 10 olguda (% 9.7) depresyon, psikoz, davranış ve duygulanım bozukluğu, suisid girişimi gibi santral sinir sistemine (CNS) ait yan etkiler, 11 olguda (% 10.7) işitme kaybı, kulak çınlaması, baş dönmesi gibi vestibulokohlear sisteme (ototoksisite) ait yan etkiler, 3 olguda (% 2.9) ise cilt reaksiyonu görülmüştür. ÇID-tb tedavisi verilen 103 olgudan yan etki görülen 25 hastada (% 24.3) sorumlu ilaç kesilmiştir. Yan etki gelişme zamanı  $1.13 \pm 2.49$  (0-15) ay olarak bulunmuştur. İlaç yan etkisi gelişmesinin tedavi sonuçlarına etkisi değerlendirildiğinde tedavi başarısını etkilemediği görülmüştür.. Yan etki gelişme zamanı ve yan etki nedeniyle ilaç kesilme durumu da tedavisi başarılı ve başarısız grup arasında anlamlı bir fark göstermemiştir.

ÇID-tb'un esas tedavisi medikal tedavidir ama basil negatif hastalarda relapsları önlemek, basil pozitif hastalarda ise basil yükünü azaltmak amacıyla adjuvan tedavi olarak rezeksiyonel cerrahi düşünülür (46). Tahaoğlu'nun çalışmasında olguların % 23'üne (36 hasta) cerrahi uygulanmıştır. Cerrahi, tedavinin 3 ile 9. ayları arasında ortalama 5.9 ayda yapılmıştır . Cerrahi uygulanan 36 hastanın % 89'unda tedavi başarısı sağlanmıştır (53). Chan'ın çalışmasında rezeksiyonel cerrahinin surviyi artırdığı ifade edilmiştir (62). Kır ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi uygulanan 27 ÇID-tb hastasının 20'sinde pnömonektomi, 7'sinde lobektomi gerçekleştirilmiş ve kemoterapinin yanında adjuvan olarak cerrahi uygulamanın tedavi sonucunu iyileştirdiği öne sürülmüştür (48).

Çalışmamızda ilaç tedavisinin yanında, 103 ÇID-tb olgusunun % 19.42'sine (n: 20) cerrahi uygulanmıştır. Uygulanan cerrahi tipleri ise 6 olguda ( % 5.8) sağ üst lobektomi, 4 olguda (%3.9) sol üst lobektomi, 6 olguda ( % 5.8) sağ pnömonektomi ve 4 olguda ( % 3.9) ise sol pnömonektomidir. Cerrahi uygulamanın ve uygulanan cerrahi tipinin tedavi başarısına etkisi araştırıldığında ise, cerrahinin tedavinin başarı sağlanan ve sağlanamayan grup arasında anlamlı bir farka yol açmadığı saptanmıştır.

ÇID-tb tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, basil negativasyon zamanı farklılıklar göstermektedir. Goble'nin serisinde bu süre 2 ay (1-8), Tahaoğlu'nun çalışmasında 1.9 ay (1-9), Telzak'ın çalışmasında 126 gün, Yew'in serisinde yayma negativasyonu için 1.7 ay (1-5), kültür negativasyonu için 2.1 ay, Park'ın çalışmasında 2 ay (1-10) olarak bildirilmiştir (52,53,56,59, 63). Bizim çalışmamızda basil negativasyon zamanı ortalama  $2.59 \pm 2.49$  (1-16) ay bulunmuştur. Basil negativasyon zamanının tedavi sonucunu anlamlı olarak etkilemediği görülmüştür. Tedavisi başarılı olan grupta basil negatifleşme zamanı  $2.44 \pm 2.43$  ay iken, tedavi başarısızlığı grubunda  $4.11 \pm 2.67$  ay, p: 0.054 olarak bulunmuştur.

## SONUÇ

ÇID-tb, tedavisinde düzensiz ya da yetersiz rejimlerin kullanılması, tb kontrol programlarının iyi yönetilmemesi nedeniyle ortaya çıkan önemli bir sorundur. ÇID-tb hastalarının tedavileri diğer tb hastalarına göre daha zor ve uzun sürelidir. Tedavide yan etkileri olan, tolere edilmesi zor ilaçlar 18-24 ay süreyle kullanılmakta, uygun hastalarda, ilaç tedavisinin yanında adjuvan cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Ancak bu konuda yapılan bir çok çalışmada ÇID-tb'un tedavi edilebilir bir hastalık olduğu görülmektedir. Bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde, uygun tedavi rejimiyle ÇID-tb tedavisinde kür sağlanabilmektedir.

Çalışmamızda ÇID-tb hastalarımızdan alınan ayrıntılı ilaç anamnezi ve ilaç direnç testi sonuçları sonrasında uygun rejim düzenlenerek ÇID-tb tedavisi uygulandı. Tedavi süresi boyunca hastalarımız tek merkezden, aynı ekiple takip edildi. 103 ÇID-tb olgumuzun tedavi sonuçları değerlendirildiğinde %86.4 oranında yüksek kür sağlandığı görüldü. Tedavi sonuçlarına etki eden faktörler değerlendirildiğinde, lojistik regresyon analizi de yapılarak yaşın ve radyolojinin yaygın veya sınırlı olmasının tedavi sonucunu etkileyen bağımsız faktörler olduğu saptandı.

## ÖZET

Çalışmamızda 103 ÇID-tb hastamızın tedavi sonuçları ve tedavi sonuçlarına etki eden faktörler ele alınmıştır. Olgularımızın yaş ortalaması  $40.50 \pm 13.50$  (14-72) dir. % 78.6'sını erkek , % 21.4'ünü kadın hastalar oluşturmuştur. % 14.6 sında ailede tb öyküsü, % 9.7'sinde ailesinde ÇID-tb öyküsü mevcuttur.

Olguların %28.2'sinde ek hastalık tespit edilmiştir.

Olgularımızın % 39.8'ini primer MDR, % 60.2'sini sekonder MDR olguları oluşturmaktadır. ÇID-tb tanısı alana kadar geçen ortalama süre  $6.82 \pm 7.22$  (1-32) yıl'dır.

ÇID-tb olgularımızın daha önceki tb tedavilerinde kullanılan ortalama ilaç sayısı:  $4.81 \pm 1.28$  (4-13) dir ve INH ve RIF de dahil olmak üzere ortalama  $3.14 \pm 0.91$  (2-5) ilaca karşı direnç saptanmıştır.

Olgularımız radyolojik açıdan değerlendirildiğinde , 103 olgunun % 78.6'sında sınırlı, % 21.4'ünde yaygın hastalık, %96.1'inde kavite tespit edilmiştir.

Olgularımızın ortalama hastanede kalış süresi:  $193.98 \pm 103.68$  (7-830) gündür. ÇID-tb tedavisinde ortalama  $5.06 \pm 0.48$  (2-7) ilaç kullanılmıştır.

ÇID-tb tedavisi verilen 103 olgudan % 37.9'unda ilaç yan etkilerine rastlanmış, yan etki görülen 25 hastada (% 24.3) sorumlu ilaç kesilmiştir.

İlaç tedavisinin yanında, 103 ÇID-tb olgusunun % 19.42'sine (n: 20) cerrahi uygulanmıştır.

Basil negativasyon zamanı ortalama  $2.59 \pm 2.49$  (1-16) ay bulunmuştur.

Tedavi sonuçları değerlendirildiğinde ise; 103 ÇID-tb olgusunun % 86.4'ünün kür olduğu, % 3.9'unun tedavi başarısızlığı ile sonuçlandığı, % 1.9'unun tedaviyi terk ettiği, % 7.8'inin de herhangi bir nedenle tedavi sırasında öldüğü görülmektedir.

Tedavi sonuçlarına etki eden faktörler değerlendirildiğinde ise, lojistik regresyon analizi de yapılarak yaşın ve radyolojik olarak hastalığın sınırlı veya yaygın olmasının tedavi başarısını etkileyen bağımsız faktörler olduğu saptanmıştır.

## KAYNAKLAR:

1. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2006. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2006)
2. Crofton J, Chaulet P. Guidelines for the Management of Drug Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 1997.
3. Iseman MD. Treatment of Multidrug Resistant Tuberculosis. New Engl J Med 1998; 329 (11): 784-791
4. Iseman MD. Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu Çeviren: Ş. Özkara. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002: 1-18
5. Numanoğlu N. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Antıp A.Ş Yayınları, Ankara. 1997: 306-332
6. Çalışır HC. Dünya’da ve Türkiye’de Tüberküloz. Klinik Gelişim 061.
7. Karagöz T. Akciğer Tüberkülozunda Kısa Süreli Tedaviler. Koçak Yayınları İstanbul 1998
8. Small P, Fujiwara P. Management of Tuberculosis in USA.. New Engl J Med 2001; 345 (3): 189-200
9. Özkara Ş. Tüberkülozda İlaç Direnci Gelişiminin Nedenleri. Toraks Derneği 2. Yıllık Kongresi Tüberküloz Kurs Notları, Antalya 1998: 69-72
10. Editorial. XDR- TB: entering the post-antibiotic era? Int J Tuberc Lung Dis 10(11): 1185-1187
11. Dye C. Global Epidemiology of Tuberculosis. Lancet 2006; 367:938-940
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Türkiye’de Tüberküloz Kontrolü İçin Başvuru Kitabı, Ankara.2003
13. Tahaoğlu K. Tüberküloz. Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu, 2007: 48-57
14. Tümer Ö. Tüberküloz. Türk Toraks Derneği 5. Kış Okulu, İzmir 2006: 116-127
15. Bilgiç H. Tüberküloz Tedavisi. Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 2000: 26-35
16. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Report 3: Prevalence and trends. Geneva, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343)
17. Gangadharam PRJ. Drug Resistance in Tuberculosis. Tuberculosis: A Comprehensive International Approach. Marcel Dekker, Inc, New York. 1993. 291-320
18. Sharma S.K., Mohan A. Multidrug-Resistant Tuberculosis. Chest 2006; 130:261-272
19. Telenti A. Genetics of Drug Resistance in Tuberculosis. Clin Chest Med. 1997; 18: 55-64



20. Tahaoğlu K. Tüberkülozda Direnç Gelişimi ve Çok İlaça Dirençli Tüberkülozda Tanı ve Tedavinin Esasları. Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi. Tüberküloz Kurs Notları, Antalya. 2000: 45-52
21. 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
22. Mendez AP, Raviglione MC, Laszlo A. Global Surveillance for Antituberculosis Drug Resistance, 1994-1997. *New Engl J Med.* 1998; 338(23): 1641-1649
23. Mahmoudi A, Iseman MD. Common Errors and Their Association with the Acquisition of Drug Resistance. *JAMA.* 1993; 270(1): 65-68
24. Kruuner A, Sillastu H, Danilovitsh M, Drug Resistant Tuberculosis in Estonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(2): 130-133
25. Viskum K, Kok-Jensen A. Multidrug Resistant Tuberculosis in Denmark 1993-1995. *Int J Tuberc Lung Dis* 1(4): 299-301
26. Espinal M. The Global Situation of MDR-TB. *Tuberculosis* 2003; 83: 44-51
27. Schwoebel V. Multidrug Resistant Tuberculosis in France 1992-4. *BMJ* 1998;317:630-631
28. Zignol M., Hosseini M.S., Wright A. Global Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases* 2006; 194: 479-85
29. [http: // www.who.int/tb/xdr/fags/en/index.html](http://www.who.int/tb/xdr/fags/en/index.html)
30. Tahaoğlu K, Kızgın O, Karagöz T, Tor M, Sadoğlu T. High Initial and Acquired Drug Resistance in Pulmonary Tuberculosis in Turkey. *Tuber Lung Dis* 1994, 75:324-328
31. Ortaköylü MG, Karalar S, Kılıçaslan Z, Çağlar E, Camsari G, Uzun A. Erişkin Akciğer Tüberkülozlu Olgularda Primer ve Sekonder Direnç. *Solunum* 1993, 18: 105-113
32. Sevim T, Ataç G, Hatipoğlu T et al. 1993-1995 Yıllarında Hastanemizde Yatan 2161 Akciğer Tüberkülozu Olgusunun Primer ve Sekonder Direnç Oranları. *Solunum Hastalıkları* 1999, 10:231-237
33. Oğul EC, Gür A, Özdemir A et al. Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesinde 1995-1997 Yılları Arasında Yatan Tüberküloz Olgularında Primer ve Sekonder Direnç Oranları. *Solunum Hastalıkları* 1999, 10: 238-244
34. Talay F, Altın S, Karasulu L, Kumbetli S. İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanserinde 1997-2000 Yıllarında Belirlenen İlaç Direnç Oranları. *Van Tıp Dergisi* 2003, 10(1): 10-13
35. Kılıçaslan Z, Albal H, Kıyan E, Aydemir N. Drug Resistance in Pulmonary Tuberculosis in İstanbul. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:763-764
36. Caminero JA. Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis and Patients in Retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25:928-936

37. WHO Geneva/IUATLD Paris. Guidelines for Surveillance of Drug Resistance in Tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2(1): 72-89
38. Caminero JA. Treatment of Multidrug Resistant Tuberculosis: Evidence and Controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 10(8): 829-837
39. Farmer P, Furin J, Bayona J. Management of MDR-TB in resource-poor countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 3(8): 643-645
40. Peri GD, Bonora S. Which Agents Should We Use for The Treatment of Multidrug-resistant Mycobacterium Tuberculosis? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 54:593-602
41. Iseman MD. Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis 1993;329:784791
42. 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
43. Rieder H. Active Agents other than Essential Drugs and Drug Classes In: *Interventions for Tuberculosis Control and Elimination*. *Int. Union. Tuberc. Lung. Dis.* 2002: 153-165
44. Fortun J, Davila PM, Navas E. Linezolid for The Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005, 56: 180-185
45. Erturan Z, Uzun M. In Vitro activity of Linezolid Against Multidrug-resistant Mycobacterium Tuberculosis Isolates. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2005, 26:78-80
46. Halezeroğlu S. Postgraduate Course ERS Glasgow 2004: Surgical Approach to Multiresistant Cavitory Mycobacteriosis. *Breathe*, March 2005, Volume 1, No 3: 237-241
47. 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
48. Kır A, Tahaoğlu K, Okur E, Hatipoğlu T. Role of Surgery in Multidrug Resistant Tuberculosis: Results of 27 Cases. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 1997: 12; 531-534
49. Chiang CY, Yu MC, Bai KJ. Pulmonary Resection in the Treatment of Patients with Pulmonary Multidrug Resistant Tuberculosis in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001: 5(3): 272-277
50. Sung SW, Kang CH, Kim YT. Surgery Increased the Chance of Cure in Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 1999: 16; 187-193
51. Kim HJ, Kang CH, Kim YT. Prognostic Factors for Surgical Resection in Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 576-580

52. Goble M, Iseman MD, Madsen LA. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniasid and rifampin. *New Engl. J. Med.* 1993; 328: 527-532
53. Tahaoğlu K, Törün T, Sevim T. The Treatment of Multidrug Resistant Tuberculosis in Turkey. *New Engl J Med* 2001; 345(3): 170-174
54. Karagöz T, Yazıcıoğlu Ö, Şenol T, Bekçi T, Obuz İ. Oral Presentation 30. The Clinical Features and Treatment Results of Cases with Multidrug resistant Pulmonary Tuberculosis. *Chest* 17. Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest.
55. Geerligs WA, Altena van R, De Lange WCM, Van Scooling D, Van der Werf TS. Multidrug Resistant Tuberculosis: Long Term Treatment Outcome in the Netherlands. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2000; 4(8): 758-64.
56. Park SK, Kim CT, Song D. Outcome of Chemotherapy in 107 patients with Pulmonary Tuberculosis Resistant to Isoniasid and Rifampin. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 1998; 2 (11) : 877-84.
57. Mitnick C, Bayona J, Palacios RN, Shin S, Furin J et al. Community based Therapy for Multidrug Resistant Tuberculosis in Lima-Peru. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 119-28.
58. Narita M, Alanso P, lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik E et al. Treatment Experience of Multidrug Resistant Tuberculosis in Florida. *Chest.* 2001; 120: 343-8.
59. Yew WW, Chan CK, Chau CH, Tam CM, Leung CC et al. Outcome of Patients with Multidrug Resistant Tuberculosis Treated with Ofloksasin/Levofloksasin Containing Regimens. *Chest.* 2000; 117: 744-51.
60. Suarez PG, Floyd K, Portocarrero S, Alarcon E, Rapiti E et al. Feasibility and Cost-effectiveness of standardized Second line Drug Treatment for Chronic Tuberculosis patients. A National Cohort Study in Peru. *Lancet* . 2002; 359: 1980-9.
61. Kim JH, Hong YP, Kim SJ, Lew WJ. Ambulatory Treatment of Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Patients at a Chest Clinic. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5(12): 1129-1136
62. Chan ED, Laurel V, Strand MJ et al. Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug Resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1103-1109
63. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P et al. Multidrug Resistant Tuberculosis in Patients without HIV infection. *New Engl J Med* 1995; 333: 907-911