

ÇOK İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ

Tülay TÖRÜN*

GİRİŞ

En az İzoniazid H ve Rifampisine R karşı dirençli basillerin neden olduğu tüberküloz "Çok İlaça Dirençli Tüberküloz (ÇİD-TB)" olarak tanımlanmaktadır. Kötü prognoz, düşük kür oranları, yüksek tedavi maliyetleri gibi özellikleri hastalığın tüberkülozun özel bir formu gibi ele alınmasına neden olmuştur (1,2).

Epidemiyoloji

1990' lı yıllarda Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) hastanelerde ortaya çıkan ve yüksek mortaliteye neden olan ÇİD-TB salgınları hastalığa dikkat çekilmesine neden olmuştur. Dünyada direnç sorununun boyutunu araştırmak üzere Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Tüberküloz ve Akciğer Hastalıklarına Karşı Birlik (IUATLD) 1994 yılında uluslararası ilaç direnç paterni izleme programı başlatmıştır. 9 yıllık sonuçlar 3 rapor halinde yayımlanmıştır. 1997 ve 2001 yıllarında yayımlanan ilk iki rapordan çıkarılan temel sonuç dirençli tüberkülozun her kıtada ve hemen her ülkede bulunduğu ve iyi tüberküloz kontrol programı olan ülkelerde klinik olarak anlamlı direncin sıklığının düşük olduğudur. 2004 yılında yayımlanan 3. raporda direnç oranları ve zaman içinde izlenen değişiklikler araştırılmıştır. Bu son raporda çalışma kapsamına alınan 77 bölgeden, 74' ünde ilaç direnci saptanmıştır. İlk iki raporda olduğu gibi ÇİD-TB hemen her bölgede mevcuttur. Yeni olgular içinde ÇİD-TB prevalansı %0 ile (Andorra, Kamboçya, İzlanda, Lüksemburg, Malta, Yeni Zelanda, İskoçya, İsviçre) %14.2 (Kazakistan ve İsrail) arasında saptanmıştır. ÇİD prevalansı Rus Federasyonu, Estonya, Kazakistan, Latvia, Litvanya, Oman, Özbekistan, İsrail, Ekvator ve Çin' in bazı bölgelerinde kritik oran olarak belirtilen %6.5'ün üzerindedir. Eski olgularda medyan ÇİD-TB prevalansı %7', en yüksek prevalans Kazakistan(%56.4) ve Oman (%58.3)'da saptanmıştır. Rus Federasyonu ve Polonya' da zaman içinde ÇİD-TB prevalansında belirgin artış, Hong Kong, Tayland ve ABD' de belirgin düşüş izlenmiştir. Batı Avrupa' da ÇİD-TB prevalansı %1' den az, Orta Avrupada' da %1.2'dir. Tüberküloz insidansı yüksek toplumlarda, prevalans düşük olsa da ÇİD-TB mutlak olgu sayısı yüksektir. Güney Afrika' da tüm yayma pozitif olguların %2.6'sı ÇİD-TB iken, Kazakistan' da her 4 yayma pozitif olgudan biri ÇİD-TB' dur. Her iki ülkede bu

rakamlar her yıl 3000 ÇİD-TB olgusunu ifade etmektedir, bu ülkeler dünyada en fazla ÇİD-TB olgusu saptanan ülkelerdir (3-7).

Dünyada 2004 yılında tüm tüberküloz olgularının 424 203' ünün (%4.3) ÇİD-TB olduğu tahmin edilmektedir. Bu olguların %62'si Çin, Hindistan ve Rus Federasyonunda bulunmaktadır (4).

Araştırma yapılmamış ülkelerde ÇİD-TB oranları bilinmemektedir. Ancak ÇİD-TB gelişimine neden olan faktörler göz önüne alınarak bu ülkelerdeki oranlar tahmin edilmektedir. Böyle bir çalışmada Türkiye' de 2004 yılında yeni olgu sayısı 19944, yeni olgular arasında olası ÇİD-TB olgu sayısı 563 (%2.8, %95CI, %0.5-%14.6), tedavi görmüş olgu sayısı 5406, önceden tedavi görmüş olgular arasında ÇİD-TB olgu sayısı, 512 (%9.5, %95 CI, %1.3-%45.1) ve tüm olguların % 4.2' sinin ÇİD-TB olduğu tahmin edilmiştir(4). Ülkemizde standardize çalışmalar olmakla birlikte değişik merkezlerden bildirilen raporlarda yeni olgularda ÇİD-TB oranları % 3.2 ile % 4.8 arasında değişmektedir(8,9).

Dirence Neden Olan Moleküler Mekanizmalar

Mikobakteriler birçok bileşiğin girmesini engelleyen özel bir hücre duvarına sahiptirler ve B- laktamaz gibi yıkıcı enzimler üretirler. Bu iki nedenle sıkça kullanılan antibiyotiklere dirençlidirler. Genellikle tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlara direncin gelişiminden, ilacın hedef noktasında değişikliklere neden olan spontan, önceden tahmin edilebilir sıklıkta gen mutasyonları sorumludur. Tüberküloz basiliinin spontan mutasyonlara uğrayarak çeşitli ilaçlara dirençli basillerin oluşmasına yol açtığı gösterilmiştir. Bu olayın ilaçlara gerek duymadan ya da ilaçların varlığında hızlanarak oluştuğuna inanılır. Mutasyonlar sadece tek bir ilaca ya da bir sınıfın yakın ilişkili üyelerine dirence neden olur. Yerleri ve mekanizmaları bağımsızdır ve bir grup içindeki yakın benzerliği olan ilaçlara ya da tek tek ilaçlara özeldir. Diğer patojenlerden farklı olarak bu direnç plazmidlerle taşınmaz (10, 11).

David ve Newman M. tuberculosisin standart bir laboratuvar suşu olan H37Rv için izoniazid direnci yaratan

* Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

mutasyonların sıklığını gösterdiler. Buna göre bir suşun izoniazide duyarlı bir fenotipten, %1 dirençli bir topluluğa kendiliğinden dönüşmesi için gereken süre 5000 ile 10 000 yıl, izoniazid dirençli mutantlarla zenginleştirilmiş ortamda 200 gün, izoniazid varlığında 5-6 gün kadar az olabilmektedir. Yazarlar izoniazid dirençli basillerin bir hastada önemli bir topluluk olarak ilk görülmesinin kendiliğinden mutasyonlara bağlanamayacağını ya daha önceki izoniazid maruziyetini ya da başka bir kişinin tedavisi ile önceden seçilmiş olan bir suş ile hastanın infekte olması gerektiği ve klinik olarak önemli düzeyde izoniazid direncinin hemen daima insan ürünü olduğu sonucuna vardılar (11, 12).

Aşağıda çeşitli standart antitüberküloz ilaçlar için mütasyon oranları ve ortalama mutant sıklıkları verilmiştir; İsoniazid (0,2 μg / ml) = $1,84 \times 10^{-8}$ ve $3,5 \times 10^{-6}$
Rifampisin (1,0 μg / ml) = $2,2 \times 10^{-10}$ ve $1,2 \times 10^{-8}$
Streptomisin (2,0 μg / ml) = $2,9 \times 10^{-8}$ ve $3,8 \times 10^{-6}$
Etambutol (5,0 μg / ml) = $1,0 \times 10^{-7}$ ve $3,1 \times 10^{-5}$

H ve R'nin her ikisine birden dirençli bir mutantın ortaya çıkması 1018 de 1'dir (11). Çok yaygın hastalıkta bile bu basil sayısı mümkün olmadığından, H ve R' e birlikte spontan mütasyon ile direnç gelişimi olasılığı neredeyse yoktur. Tablo 1' de direnç gelişiminden sorumlu mütasyonlar gösterilmiştir (6).

Direnç Neden Olan Durumlar

Tüberkülozda ilaç direnci kemoterapi dönemi ile birlikte insanoğlunun ortaya çıkardığı bir sorundur. Kötü kontrol programları özellikle R'nin denetimsiz kullanımı sorunu çözümü çok zor bir noktaya taşımıştır. Bugün H ve R direncine ek olarak fluorokinolon ve aminoglikozid direncinin de bulunması olarak tanımlanan ve tedavi başarısı çok

düşük olan "Yüksek ilaç direnci- Extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB)" nden söz edilmektedir (13).

Antitüberküloz tedavi öyküsü, ÇİD-TB gelişiminde en önemli faktördür. Çoğunlukla aktif hastalığı olan bir hastaya yetersiz rejim verilmesi durumunda ilaç direnci gelişir. Altta yatan teorik mekanizma ne olursa olsun, tüberkülozda direnç gelişiminde esas nokta tedaviye uyumsuzluk ve hastanın yönetimindeki hatalardır. Her iki durum da kötü tedavi yönetimi, önerilen rejimlerin uygulanmaması, gözetimsiz tedavi, sınırlı ya da kesintili ilaç temini, biyoyararlanımı düşük, standartın altında ilaçların kullanımı, tüberküloz ilaçlarının serbestçe satılması ve reçetesiz satın alınabilmesi gibi tüberküloz kontrol programlarındaki yetersizlikler sonucudur. Tedavi yönetiminde yapılan sık hatalar yetersiz rejime tek bir ilaç ekleme, yetersiz sayıda ilaçla başlangıç tedavisi, ilaç direncini fark etmede gecikme, hasta uyumsuzluğunu fark etmeme ve uygun olmayan izoniazid koruyucu tedavisidir. Tedaviye uyumsuzluk çoğu zaman klinisyen tarafından fark edilmemekte ve önemsenmemektedir. Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum gibi demografik faktörlerin, tedavi uyumu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bunun yanında, psikiyatrik hastalık, alkolizm, uyuşturucu bağımlılığı ve evsizliğin tedaviye uyumsuzluk için risk faktörleri olduğu saptanmıştır (6,11).

İlaç Duyarlılık Testleri

Güvenilir duyarlılık testlerine talep artmıştır. Bununla birlikte yaygın olarak kullanılan duyarlılık testlerinde H ve R dışında güvenilir sonuçlar henüz kabul edilebilir oranlarda değildir. Mycobacterium tuberculosis' in antitüberküloz ilaçlara duyarlılığını ortaya koymak için çeşitli yöntemler

Tablo: 1 Antitüberküloz İlaçlar ve Dirençten Sorumlu Mutasyonlar (6)

İlaç	Dirençten sorumlu genler
İsoniazid	Enoyl acyl carrier protein (acp) reductase (<i>inhA</i>)
	Catalase-peroxidase (<i>katG</i>)
	Alkyl hydroperoxidase reductase (<i>oxyR</i>)
	β -Ketocyl acyl carrier protein synthase (<i>kasA</i>)
Rifampisin	RNA polymerase subunit B (<i>rpoB</i>)
Pirazinamid	Pyrazinamidase (<i>pncA</i>)
Streptomisin	Ribosomal protein subunit 12 (<i>rpsL</i>)
	16s ribosomal RNA (<i>rrs</i>)
	Aminoglycoside phosphotransferase gene (<i>strA</i>)
Kapreomisin	Haemolysin (<i>tlyA</i>)
Etambutol	Arabinosyl transferase (<i>embA</i> , <i>embB</i> , <i>embC</i>)
Fluorokinolonlar	DNA gyrase (<i>gyr A</i> , <i>gyrB</i>)

bulunmaktadır. Ancak bu yöntemlerin hiçbiri mükemmel değildir ve sonuçları uygun bir tedavi rejimi oluşturmak için klinisyenler için yeterli değildir. İlaç duyarlılık testleri 1) İlaç içeren ve içermeyen kültür ortamında üremenin makroskopik olarak izlenmesi 2) Metabolik aktivitenin ya da ürünlerinin ölçümü ya da ürünlerinin saptanması 3) Mikobakterifaj ile lizis 4) Moleküler tekniklerle genetik mutasyonların saptanması esaslarına dayanır. Lowenstein-Jensen kullanılarak yapılan standart yöntemler proporsiyon, absolut konsantrasyon ve rezistans ratio en sık kullanılan ve en azından majör antitüberküloz ilaçlar için en iyi standardize edilmiş durumda olan yöntemlerdir. Standart yöntemlerle sonuç 6-8 haftada alınmaktadır. Sonuçların geç elde edilebilirliği olgu yönetiminde kullanımlarını sınırlamaktadır. Daha kısa sürede sonuç elde etmek ve duyarlılık testlerini olgu yönetiminde kullanılabilir kılmak için yeni yöntemler geliştirilmiştir. Yüksek maliyetleri, karmaşık teknikleri ve uygulama için gerekli uzman personele gereksinimleri nedeniyle duyarlılık testleri için en çok gereksinim duyulan ülkelerde bu tekniklerin kullanılması zordur. Bunun ötesinde yeni tekniklerin hiçbiri için klinik ile uyumlu standart rezistans kriterleri bulunmamaktadır. Bu yöntemler arasında en çok tercih edilen BACTEC-460 ve MB/ Bact gibi CO2 üretiminin veya MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) gibi oksijen tüketiminin saptanması esasına dayanan yöntemlerdir. Rifampisin direncini saptayan bakteriofaj teknikleri (FAST-PlaqueTB-RIF) de araştırma aşamasındadır. Bunun dışında "DNA sequencing", "real-time PCR", "line probe assays" gibi moleküler yöntemlerle ilaç direncinden sorumlu mutasyonları saptama çabaları sürmektedir (6, 14).

ÇİD-TB Tanısı

ÇİD-TB' dan çoğunlukla standart tedavi ile yayma ve kültür pozitifliğinin devam etmesi ya da hastalığın klinik ya da radyolojik olarak progresyonu ile şüphe edilir. ÇİD-TB ile temas ettiği bilinen bir tüberküloz olgusunda da ÇİD-TB şüphesi vardır. Tanının confirmasyonu için duyarlılık testlerinde izoniazid ve rifampisin direncinin gösterilmesi önerilir(15).

Tüberkülozlu olgularda tedaviye çoğunlukla ilaç direnç paterni bilinmeden başlanır. Hangi olgularda duyarlılık testi yapılacağı tartışmalıdır. Endüstrileşmiş ülkelerde epidemiyolojik direnç verileri bellidir. Direnç paternleri gözönüne alınarak başlanılan ampirik tedaviden kısa bir süre sonra hastaların duyarlılık testleri elde edilebilmektedir. "Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC)", "Amerikan Toraks Derneği (ATS)", "Amerikan İnfeksiyöz Hastalıklar Derneği (IDSA)" ve "İngiliz Toraks Derneği(BTS)" yeni ve eski tüm olgularda birinci sıra ilaçlar için başlangıçta duyarlılık testi yapılmasını önermektedir. Ancak toplumların bir çoğunda bunu standart bir pratik olarak kabul etmek güçtür (16, 17). Kaynakları sınırlı olan ülkelerde duyarlılık

testlerinin ÇİD-TB riski yüksek olan seçilmiş hastalarda yapılması önerilmektedir. Standart tedavi ile tedavi başarısızlığı gelişmiş olgular, ÇİD-TB ile temas öyküsü olan olgular, standart tedavinin 3. ayında yayma pozitif olan olgular, relaps ve tedaviyi terk edip dönen olgular, hastane personeli, HIV(+) olgular, ÇİD oranları yüksek toplumlarda yaşayanlar, malabzorbsiyon gibi komorbid hastalıkları olanlar ÇİD-TB için yüksek riskli olgulardır (15).

ÇİD-TB Tedavisi

Tüberküloz tedavisinin yönetiminde hastanın önceki tedavi öyküsünün sorgulanması en önemli aşamadır. Hastalar öncelikle tüberküloz tedavi öyküsü olup olmamasına göre eski ve yeni olgular olarak ele alınmalıdır. Yeni olgularda tüberküloz kontrol programının önerdiği standart rejim ile tedaviye başlanmalı, ÇİD-TB şüphesi yüksek olgularda birinci sıra ilaçlar için duyarlılık testi yapılmalıdır. Duyarlılık testinde ÇİD saptanan ancak iyi klinik yanıt alınan olgularda %20- 50 kür elde edilmesi nedeniyle rejimin değiştirilmemesi önerilmektedir. Klinik yanıt kötü ise yeni bir rejim oluşturulmalıdır (6,18).

Yeni olgulardan farklı olarak önceden tedavi öyküsü olan eski olgular ise heterojen bir gruba oluşturmaktadır. Bu hastalarda ÇİD-TB riski daha yüksek olmakla birlikte, kendi içlerinde önemli farklılıklar gösterirler. Eski olgularda öncelikle hastaların önceki tedavileri sorgulanmalıdır. Çok değişik tedavi rejimlerini kullanmış ve halen kullanmakta olan eski olgularda standart bir yaklaşım koymak mümkün olmayabilir. Hastaların önceki tedavilerine ait kayıtları çoğunlukla elde edilebilir. Hasta bakteriyolojik, klinik ve radyolojik kayıtları, kullandığı ilaçlar, dozları, kullanım süreleri ile senkronize olarak sorgulanmalıdır (İlaç anamnezi). Hastaya ilaçlarını gözetim altında alıp almadığı, gözetim altında almıyorsa düzenli kullanıp, kullanmadığı sorulmalıdır. Relaps ve tedaviye ara verip dönen olgularda (düzenli ancak yetersiz süre ilaç kullanmış) ulusal kontrol programının önerisi olan standart tedavi verilmelidir. Tedavi başarısızlığı, tedaviye uyumsuzluk, çok sayıda rejim ile tedavi görmüş kronik hastalarda direnç olasılığı yüksektir. Bu hastalarda direnç paternini ortaya koymak için ilaç anamnezi ve duyarlılık testlerinden yararlanılır. H ve R içeren bir rejimle tedavi başarısızlığı saptanan hastalarda ÇİD-TB tanısı konabilir, tedavi başarısızlığının kesin kanıtı yoksa yaklaşım relaps ve ara verip dönen olgulardaki gibidir (6,18, 19).

Endüstrileşmiş ülkelerde tedavi birinci ve ikinci sıra duyarlılık testleri sonuçlarına göre düzenlenir. Birinci sıra ilaçlara duyarlılık testi tüm olgulara yapılırken, önceden tedavi öyküsü bulunanlar, bir ya da birden fazla birinci sıra ilaç direnç saptananlar, dirençli tüberkülozlu olgularla temas öyküsü olanlar ve standart kemoterapi ile tedavi altında 3. aydan sonra kültürü pozitif olgulara, ikinci sıra

ilaçlara duyarlılık testinin de yapılması önerilmiştir. İkinci sıra ilaçlara duyarlılık testinin yalnızca referans laboratuvarında yapılması, sonuçlarına göre tedavinin yeniden planlanması önerilir. ÇİD-TB için yüksek riskli bir hasta ile karşılaşıldığında tedaviye fazla sayıda ilaçla başlayarak laboratuvar sonuçlarını beklemek ve sonuçlara göre tedavide değişiklik yapılması benimsenir(16). Ülkemizde çok sayıda özel laboratuvar, tıp fakültesi hastaneleri, göğüs hastalıkları eğitim hastaneleri ve verem savaş dispanserlerinde tüberküloz için kültür ve duyarlılık testleri yapılmaktadır. Ancak söz konusu laboratuvarlarda standardizasyon yoktur. Sonuçlar geç raporlanmaktadır. Genel olarak güvenilir olmaktan uzaktır. Bu nedenle, ÇİD-TB tanısında ve tedavinin planlanmasında duyarlılık testlerinin katkısı sınırlıdır. ÇİD-TB tedavisi için hastadan alınan ayrıntılı ilaç anamnezi ile tüberküloz ilaçlarının etkinliği konusunda önemli bilgiler edinilebilir. Böylece tedavi rejimi oluşturulurken kullanılacak ilaçlar aktivitelerine göre sınıflandırılabilir (19,20).

1. **Aktif ilaç:** Daha önce hiç kullanılmayan ya da bir aydan daha kısa süre kullanılan, duyarlılık testlerinde direnç saptanmayan ilaçlar. Daha önce kullanılmayan ikinci sıra ilaçlar aktif olarak kabul edilebilir.
2. **Aktivitesi şüpheli ilaç:** Daha önceki tedavilerde kullanılmış, duyarlılık testlerinde aktif görünen ilaçlar.
3. **Aktif olmayan ilaç:** Başarısız tedavi rejiminde yer almış, duyarlılık testlerinde direnç saptanan ilaçlar.

Rejimler en az üç ya da dört aktif birinci ya da ikinci sıra ilaç içermelidir. Bu ilaçlar mümkün olduğunda daha önce kullanılmamış ilaçlardan seçilmelidir. Tedavi mutlaka bir aminoglikozid ve mümkünse fluorokinolon içermelidir. Parenteral ilaç toksisite gelişmezse kültür negatifliğinden sonra 4- 6 ay verilmeli, tedavi süresi kültür negatifliğinden sonra 18- 24 ay olarak planlanmalıdır. Araştırmacıların görüş birliği içinde olduğu ve DSÖ' ünün önerdiği ÇİD TB tedavi prensipleri tablo 2' de belirtilmiştir (2, 15, 18, 19).

Tablo 2: Çok İlaça Dirençli Tüberküloz Tedavi Rejiminin Oluşturulmasında Genel Prensipler (15)

Genel prensipler	Açıklama
1- Rejim en az 4 aktif ilaç içermelidir	A- Duyarlılık testinde duyarlı olduğu gösterilmiş B- Önceki tedavi rejimlerinde ya da, tedavi başarısızlığı olan rejimde yer almamış C- Bu ilaca direci olan kişilerle temas olmamış D- Epidemiyolojik verilerle benzer hastalarda söz konusu ilaca direncin nadir olduğu gösterilmiş E- Bölgede sıkça kullanılmayan bir ilaç olduğu bilinen Eğer en az 4 ilacın etkinliği kesin değilse 5-7 ilaç kullanılabilir.
2- Çapraz direnç olan ilaçlar kullanılmamalı	A- Tüm rifamisinler yüksek oranda çapraz direnç gösterirler (rifampisin, rifabutin, rifapentin, rifalazil) B- Fluorokinolonlarda değişen oranlarda çapraz direnç görülür. Yeni fluorokinolonların, eski fluorokinolonlara direnç olduğunda hala duyarlı olduğu in vitro olarak gösterilmiştir. C- Kanamisin ve amikasin çapraz direnç gösterir, aminoglikozidlere direnç varsa polipeptid kullanılabilir.
3- Güvenli olmayan ilaçlar tedaviden çıkarılmalıdır	A- Böbrek yetmezliği, sağırılık, hepatit, kontrol edilemeyen depresyon ve psikoza neden olan yeni etkiler geliştiğinde sorumlu ilaç tedaviden çıkarılmalıdır.
4- Tedavi rejimleri Grup 1-5' te yer alan ilaçlardan hiyerarşik sıra ile oluşturulmalıdır	A- Aktif olan birinci sıra ilaçlar mutlaka rejimde yer almalı B- İnjektabl bir aminoglikozid veya polipeptid kullanılmalı C- Fluorokinolon rejimde yer almalı D-Tedavi rejimi Grup 4' teki ilaçlarla en az 4, kullanılan ilaçların etkinlik düzeyine göre gerekirse 5-7 ilaç içermeli. E- Etkin bir rejim oluşturulamayan olgularda Grup 5' teki ilaçlar rejime eklenmeli.
5- Seçilen her ilaç için gelişecek yan etkiler, monitorize edilmeli, uygun olarak yönetilmeli	A- Hematoloji, biokimya, seroloji, odimetri laboratuvarları olmalı B- Yan etkilerin yönetiminde konsültasyon olanağı olmalı, kullanılacak yardımcı ilaçlar bulunmalı C- Tedavi gözetim altında olmalı

ÇİD-TB tedavisi özel merkezlerde, hastaların uzun süre hospitalizasyonu sağlanarak, doğrudan gözetim altında, bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından yapılmalıdır. Hastanın izolasyonu, tedaviye yanıtın ve yan etkilerin takibi için uzun süre hospitalizasyonu gereklidir. Yeni tüberküloz olgularından farklı olarak, yan etkilerin takibi için biyokimya laboratuvarı, nöroloji, psikiyatri, kulak-burun-boğaz konsültasyonu olanağı, cerrahi tedavi için göğüs cerrahisi kliniği, hastalığın yaygınlığının saptanması ve cerrahi endikasyon için gerekli bilgisayarlı tomografi, sintigrafi ve bronkoloji olanakları zorunludur. Aynı zamanda yeterli ve sürekli ilaç temini gerekir (2, 6, 11, 19).

Lokalize hastalığı olan ÇİD TB' lu olgularda, deneyimli cerrahlar ve iyi bir post-operatif bakımın bulunduğu merkezlerde, medikal tedaviye ek olarak yapılan rezeksiyonel cerrahinin tedavi sonuçlarına olumlu katkısı genellikle kabul edilmektedir. Ancak cerrahi tedavinin sınırları net olarak çizilememiştir. Cerrahi tedavi endikasyonları şu şekilde özetlenebilir.

- 1- Tedavi başarısızlığı ya da nüks olasılığının yüksek olduğu çok sayıda ilaca direnç bulunması,
- 2- Yeterli kardiyopulmoner fonksiyonu olan hastalarda, rezeksiyona uygun, lokalize kaviteli ve/ veya nekrotik yıkım yapan hastalık varlığı,
- 3- Medikal tedaviye rağmen kültür pozitifliğinin devam etmesi
- 4- Cerrahi sonrası mikobakteriyal yayılımı azaltacak, bronşiyal güdüğün iyileşmesi için gerekli olan yeterli ilacın bulunması (11, 21-23).

ÇİD-TB Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Grup 1: Birinci sıra oral antitüberküloz ilaçlar: En iyi tolere edilen ve en etkili antitüberküloz ilaçlardır. Etkinliği kanıtlanan birinci sıra ilaçlar tedavide yer almalıdır.

Grup 2: İnjektabl antitüberküloz ilaçlar: Bakterisidal etkinlikleri nedeniyle aminoglikozidler ve kapreomisin ÇİD-TB tedavisinin temel taşıdır. Tüm rejimler duyarlı oldukları sürece etkinlik, yan etki ve maliyet göz önüne alınarak seçilecek parenteral bir ilaç içermelidir. Daha önce SM verilmemiş bir olguda yerel SM dirençleri yüksek değilse SM öncelikle tercih edilebilir. Daha önce SM kullanılmış ya da SM direnci gösterilmiş bir olguda amikasin, kanamisin veya kapreomisin alternatif olabilir.

Grup 3: Fluorokinolonlar: İyi tolere edilebilen, etkinliği yüksek ilaçlardır. Duyarlı oldukları sürece rejim mutlaka bir fluorokinolon içermelidir. Hangi kinolonun rejimde kullanılacağı çoğunlukla ekonomik nedenlerle belirlenir. Antitüberküloz etkinlikleri sırasıyla moksifloksasin= gatifloksasin> levofloksasin> ofloksasin= siprofloksasin şeklindedir. Yeni fluorokinolonların uzun süreli kullanımlarda güvenliği henüz araştırılmaktadır.

Grup 4: Oral bakteriostatik ikinci-sıra ilaçlar: Diğer ikinci sıra ilaçlar etionamid, sikloserin ve PAS potansiyel yan

etkileri, hastanın toleransı göz önünde tutularak seçilir. Çoğunlukla rejim tümünü içerir.

Grup 5: Antitüberküloz etkinliği kanıtlanmamış ilaçlar: DSÖ bu ilaçların rutin kullanımını önermemektedir. Ancak Gup1-4' teki ilaçlarla etkin bir rejim oluşturulamayan olgularda tedavide yer alabilecekleri bildirilmiştir (15,24). Tablo' 3'de ÇİD-TB tedavisinde kullanılan ilaçlar, DSÖ' ünün bu ilaçlar için önerdiği sınıflama ve ilaç yan etkileri görülmektedir.

İlaç Yan Etkileri:

ÇİD-TB' lu olgularda kullanılan ikinci sıra ilaçlar toksisitesi yüksek ilaçlardır. Ancak bu olgularda elde bulunan ilaçların sınırlı sayıda olması önemli yan etkiler ortaya çıkmasına rağmen ilaçların verilmeye devam edilmesini zorunlu kılmaktadır. Yan etkilerin etkin bir şekilde yönetimi ÇİD-TB tedavisinin esaslarındandır. İyi kontrol edilemeyen yan etkiler tedaviye uyumun bozulmasına ya da tedavi terkine neden olabilir. Özellikle tedavinin ilk aylarında ilaçlara tolerans düşüktür. Minör yan etkiler önceden tahmin edilebilir ve kontrol edilebilir. Tedaviye başlamadan önce yan etkiler konusunda hastanın bilgilendirilmesi ve tedavi süresince olası yan etkiler açısından hastanın sorgulanması gereklidir. Ciddi yan etkilerin erken saptanması ve doğru yönetimi hayati önem taşır. Yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edememe oranı çok düşüktür (%2) (15, 25).

Tedavi Sonuçları

1973-83 yılları arasında tedavi edilen 171 HIV (-) olguyu kapsayan ilk raporda tedavi başarısı %56 olarak bildirilmiş, araştırmacılar tarafından ÇİD-TB' un fatal bir hastalık olduğu vurgulanmıştır. Bu olgularda adjuvan cerrahi %5.6 oranında yapılmıştır. Aynı merkezde 1983-93 yılları arasında tedavi gören, radyolojik yaygınlık ve direnç patternleri açısından önceki seri ile karşılaştırılabilir olan 109 olguda tedavi başarısı %81'dir. İkinci on yıllık dönemde olguların %57'sinde cerrahi tedavi uygulanmıştır. İki on yıllık seride tedavi yaklaşımları arasındaki fark ikinci on yıllık dönemde fluorokinolon kullanımı, cerrahi tedavinin daha sık kullanılması ve ilaçların kan düzeylerinin ölçülmesidir (terapötik ilaç monitorizasyonu). Bizi serimiz 1992- 1999 arasında tedavi gören 158 olguyu kapsamaktadır. %23 olguda cerrahi uygulanmış, %77 oranında tedavi başarısı elde edilmiştir. Genç yaş ve daha önceki tedavilerin ofloksasin içermemesi tedavi başarısı ile ilişkili bulunmuştur. Son yıllarda özellikle ilaç temininde zorluk yaşamayan, hasta takibi için özelleşmiş merkezlere sahip, yüksek ya da orta gelir düzeyinde ülkelerden bildirilen raporlar ÇİD-TB' un tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu göstermiştir. Kaynakları sınırlı ülkelerde de DOTS-PLUS stratejisi kontrol programı kapsamında ÇİD-TB tedavisini olanaklı kılmıştır. Peru' dan bildirilen rapor referans hastaneler olmasa da doğrudan gözetim altında, ayaktan

Tablo 3: ÇİD TB Tedavisinde Kullanılan İlaçlar, Dozları ve Yan Etkileri (6, 15)

Grup	İlaç	Doz	Yan etki
Grup 1.	Etambutol	15-20 mg/kg	Optik nörit, periferik nörit
Birinci sıra oral antitüberküloz ilaçlar	Pirazinamid	20-30 mg/kg	Hepatotoksisite, GI intolerans, hiperürisemi, artralji
Grup 2. Enjektabl antitüberküloz ilaçlar	Aminoglikozidler	15mg/kg (750-1000 mg)	Enjeksiyon yerinde ağrı
	Streptomisin	15mg/kg (750-1000 mg)	Ototoksisite (vertigo- duyma kaybı), nefrotoksisite, hemolitik anemi, aplastik anemi, agranulositöz, trombositopeni, lupoid reaksiyon
	Kanamisin	15mg/kg (750-1000 mg)	Hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, cilt reaksiyonları
	Amikasin	15mg/kg (750-1000 mg)	
Grup 3. Fluorokinolonlar	Kapreomisin		
	Ofloksasin	600-800 mg	Nadir olarak GI yakınmalar, SSS semptomları (baş ağrısı, psikolojik yan etkiler, nadiren konvulziyon)
	Siprofloksasin	1500 mg	
Grup 4. Oral bakteriyostatik ikinci sıra ilaçlar	Levofloksasin	500-1000 mg	
	Moksifloksasin	400 mg	
	Tioamidler	10-20mg/kg (500-750mg)	Epigastrik hassasiyet, anoreksi, bulantı, metalik tat, kusma, psikotik reaksiyonlar, hipotroidi, hipoglisemi, hepatotoksisite, jinekomasti, menstruel düzensizlikler, impotans, akne, baş ağrısı, periferik nöropati
	Etionamid	10-20mg/kg (500-750mg)	
Grup 5. Etkinliği kanıtlanmamış ilaçlar	Protionamid		
	Sikloserin	15-20mg/kg (500-750mg)	Konvülziyon, psikotik reaksiyonlar
	Para-aminosalisilik asid	150 mg/kg (10-12 g)	GI yan etkiler (anoreksi, bulantı, kusma, abdominal hassasiyet, diare), hipersensitivite reaksiyonları, hepatik disfonksiyon, hipokalemi, hipotroidi)
Grup 5. Etkinliği kanıtlanmamış ilaçlar	Klofazimin	Antitüberküloz etkinlikleri	
	Amoksisilin/klavulanat	ve kullanım dozları tam belirlenmemiş	
	Klaritromisin		
	Linezolid		

tedavilerin mümkün olduğunu göstermiştir (1, 19, 21, 26). Tablo 4' de yayınlanmış ÇİD-TB tedavi sonuçları ve tablo 5' de kötü prognozla ilişkili faktörler gösterilmiştir .

DOTS-PLUS Stratejisi

DSÖ'nün tüberküloz kontrolünde ve direnç gelişimini önlemek için önerdiği strateji doğrudan gözetim altında kısa süreli kemoterapidir (DOTS). ÇİD oranlarının yüksek olduğu topluluklarda DOTS uygulamaları ile yeni ÇİD-TB olgularının gelişmesi engellenirken, mevcut ÇİD-TB olgularının özel rejimlerle tedavisi ile dirençli enfeksiyonun yayılmasının engellenmesinin zorunlu olduğu görüşü benimsenmiştir. 1997 yılında DSÖ DOTS'a ilave olarak ÇİD-TB prevalansının yüksek olduğu bölgelerde ikinci sıra ilaçlarla ÇİD-TB olgularının tedavi edilmesi stratejisi olan ve DOTS- Plus olarak isimlendirilen tedavi stratejisinin gerekliliğini kabul etmiştir. DOTS-Plus yalnızca DOTS'u etkin ve başarı ile uygulayan ülkelerde önerilmektedir. Bugün 35 ülke veya bölgede DOTS-PLUS projesi yürütülmektedir. Latvia' da yürütülen projenin sonuçları cesaret vericidir. 204 olguda % 66 tedavi başarısı elde edilmiştir (15, 27).

Extensively Drug Resistant Tuberculosis (XDR-TB)

Güney Afrika, KwaZulu- Natal' de bir XDR-TB hastane salgını bugün dünyayı olabilecek en kötü senaryo ile karşı karşıya bırakmıştır. HIV enfeksiyonu ve yüksek antitüberküloz ilaç direnci birlikteliği. Salgında 53 XDR-TB olgusunun 52'si (%98) 16 (2-210) günde ölmüştür. HIV taraması 44 olguda yapılmış, tümünde pozitif bulunmuştur. %51'inde önceden tüberküloz tedavi öyküsü yoktur. %64' ü tüberküloz tanısı almadan önce hastaneye yatırılmıştır. %34'ü hiç hospitalize edilmemiştir. Bu durum olguların XDR-TB'u toplumdan da kazanmış olduklarının göstergesidir. Spoligotyping olguların %85'inin 1996 yılından beri bölgede yaygın olan KZN suşu, diğerlerinin Pekin suşu ile hasta olduğunu göstermiştir. KZN suşu 1996'da tüm birinci sıra ilaçlara duyarlı ya da yalnızca birinci sıra ilaçlara dirençli iken, son 2-3 yılda ikinci sıra ilaçlara da dirençli hale gelmiştir. 2000-2004 yılları arasında 49 ülkeden alınan 17 690 örnekte ÇİD-TB % 20, XDR-TB %2 oranında saptanmıştır. XDR-TB ABD' de ÇİD-TB' lu olguların %4'ünü, Latvia'da %19'unu, Güney Kore'de %15'ini oluşturmaktadır. ABD' de ÇİD-TB olguları yıllar içinde

Tablo 4: ÇİD -TB Tedavi Sonuçları

	n	Duyarlılık Testi	İlaç Öyküsü	Kinolon	Cerrahi Tedavi (n)	Tedavi Süresi (ay)	Kür oranı %
Viskum, et al. Danimarka Int J Tuberc Lung Dis 1997 ³³	8	BACTEC 1+2. SIRA	?	+ OFX	?	13	100
Geerlings, et al. Hollanda Int J Tuberc Lung Dis 2000 ³⁴	39	Middlebrook 7H10 1+2.SIRA		+ OFX,CPX	+ (6)	20	95
Telzak, et al. New York, ABD N Eng J Med 1995 ³⁵	16	BACTEC,LJ 1+2. SIRA		+ OFX,CPX	+ (3)	18	81
Narita, et al. Florida, ABD, Referans M Chest 2001 ³⁶	39	BACTEC 1.+ BAZI 2. SIRA	-	?	+ (5)	18	79
Tahaoğlu, et al. İstanbul, Türkiye N Eng J Med 2001 ¹⁹	158	L-J, H,R,E,S	+	+ OFX,CPX	+	>18 (36)	75
Chan, et al. Denver, ABD Am J Respir Crit Care Med 2004 ²¹	205	BACTEC 1+2. SIRA	+	+	+	>18 (130)	75
Avendano, et al. Toronto, KANADA Can Respir J 2000 ³⁷	32	BACTEC 1+2. SIRA	?	+ OFX,CPX LVX	+	24 (6)	75
Mitnick, et al. Peru N Eng J Med 2003 ²⁶	75	L-J; 1+2. SIRA, BACTEC; Z	+	+ OFX,CPX	+	23 (3)	73

Tablo 5: ÇİD TB' da Kötü Prognoz ile İlişkili Faktörler (6)

	Olgu sayısı (HIV+ olgu oranı)	Kötü prognozla ilişkili faktörler
Park et al ³⁰	173 (52)	Ekstrapulmoner tutulum
Drobniewski et al ³¹	90 (29)	Yaş, immun yetmezlik, bakterinin duyarlı olduğu en az 3 ilaç ile uygun tedavi verilememesi
Tahaoğlu et al ¹⁹	158	İleri yaş, önceden tedavilerde çok sayıda ilaç kullanılmış olması
Mitnick et al ²⁶	75 (1.5)	Düşük hematokrit ve düşük vücut kitle indeksi
Leimane et al ²⁷	204 (0.5)	Önceden tedavi öyküsü, ofloksasin direnci, 3 aydan uzun süre 5 ya da daha az sayıda ilaç kullanmış olmak, tedavinin başlangıcında vücut kitle indeksinin < 18.5 olması
Flament- Saillour et al ³²	51 (16)	HIV koinfeksiyonu, 2' den daha az aktif ilaçla tedavi, tanı sırasında ÇİD durumunun bilinmemesi

azalırken, XDR-TB olguları artmıştır. 1993-2002 yılları arasında XDR-TB olgularında ölüm, ÇİD-TB olgularına göre %64 daha fazla görülmüştür. Latvia' da 2000-2002 yılları arasında XDR-TB oranı artmış, XDR-TB olgularında ölüm ya da tedavi başarısızlığı ÇİD-TB olgularına göre %54 daha fazla görülmüştür (13, 28, 29) Sonuç olarak, kötü tüberküloz kontrolü ve yetersiz sağlık sistemleri sonucu ortaya çıkan XDR-TB bizi antibiyotik öncesi döneme görülen bir tehdit olarak karşımızda durmaktadır. XDR-TB epidemilerini önlemek tüm sağlık çalışanları ve hükümetlerin sorumluluğudur.

KAYNAKLAR

- Goble M, Iseman MD, Madsen LA et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. N Engl J Med 1993; 328: 527-532.

- Iseman MD. Treatment of multidrug resistant tuberculosis. N Engl J Med 1993; 329: 784-791.
- World Health Organization (WHO). Anti-tuberculosis drug resistance in the world report no.3 (WHO/HTM/TB2004.343).
- Zignol M, Hosseini MS, Wright A et al. Global incidence of Multidrug-resistant tuberculosis. JID 2006; 194: 479-85.
- Aziz MA, Wright A. The World Health Organization & International Union against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Surveillance for Anti-Tuberculosis Drug Resistance: A model for other infectious diseases. CID 2005; 41 (Suppl 4): 258-62.
- Sharma SK, Mohan A. Multidrug-Resistant Tuberculosis: A menace that threatens to destabilize tuberculosis control. CHEST 2006; 130: 261-272.
- Aziz MA, Wright A, Laszlo A et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on

- Anti,tuberculosis drug resistance surveilance): an updated analysis. *Lancet* 2006; 16: 368(9553): 2142-54.
8. Tahaoğlu K, Kızkın Ö, Karagöz T, Tor M, Partal M, Şadoğlu T. High initial and acquired resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. *Int J Tuberc Lung Dis* 1994; 75: 324- 28
 9. Kılıçaslan Z, Sarımurat N, Ortaköy G, Küçük C, Çağlar E. Multidrug resistance tuberculosis in İstanbul. *Int J Tuberc Lung Dis* 1994 (Suppl.75) 15
 10. Mitchison DA. Controversial issues in tuberculosis: Drug resistance in tuberculosis. *Eur Respir J.* 2005; 25: 376-379.
 11. Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams&Wilkins, 2000
 12. Lipsitch M, Levin BR. Population dynamics of tuberculosis treatment: mathematical models of the roles of non-compliance and bacterial heterogeneity in the evolution of drug resistance. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 187-199
 13. Gandhi NR, Moll A, Sturn AW et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575-80.
 14. Kim SJ. Controversial issues in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005; 25: 564-569.
 15. World Health Organization (WHO). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361
 16. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America:Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-662
 17. Task force of ERS, WHO, and the Europe Region of IUATLD. Tuberculosis management in Europe. *Eur Respir J* 1999; 14: 978- 92
 18. Caminero JA. Controversial issues in tuberculosis. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J.* 2005; 25: 928-36.
 19. Tahaoğlu K., Törün T., Sevim T et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 2001; 345: 170- 4
 20. Kızkın Ö, Tahaoğlu K, Kılıçaslan Z, Partal M. İstanbul' da tüberküloz ilaç duyarlılık testlerinin standardizasyonu. *Solunum* 20: 223-228
 21. 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 (10): 1103-9.
 22. Kır A, İnci I, Torun T et al. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(3): 693-6.
 23. Pomerantz BJ, Cleveland JC, Olson HK, Pomerantz M. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121(3):448-53
 24. Perri GD, Bonora S. Which agents should we use for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis?. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54: 593-602.
 25. Törün T, Güngör G, Özmen İ et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9(12): 1373-7.
 26. Mitnick C, Bayona J, Palacios E et al. Community-Based Therapy for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348: 119-28.
 27. Leimane V, Riekstina V, Holtz TH et al. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 365: 318-26.
 28. Raviglione M. XDR-TB: entering the post-antibiotic era? *Int J Tuberc Lung Dis* 10(11): 1185-87.
 29. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with Extensive Resistance to Second-Line Drugs – Worldwide, 2000-2004. *MMWR* 2006; 55(11); 301-5.
 30. Park MM, Davis AL, Schluger NW et al. Outcome of MDR-TB patients, 1983-1993: prolonged survival with appropriate therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 317-24.
 31. Drobniewski F, Eltringham I, Graham C et al. A national study of clinical and laboratory factors affecting the survival of patients with multiple drug resistant tuberculosis in the UK. *Thorax* 2002; 57: 810-16.
 32. Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V et al. Outcome of multidrug-resistant tuberculosis in France : a nationwide case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 587-593.
 33. Viskum K, Kok-Jensen A. Multidrug-resistant tuberculosis in Denmark 1993-95. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 299-301.
 34. Geerlings WA, Van Altena R, de Lange WMC et al. Multidrug-resistant tuberculosis: long term treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 758-64.
 35. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 907-911.
 36. Narita M, Alonso P, Lauzardo M et al. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994-97. *Chest* 2001; 120: 343-48.
 37. Avendano M, Goldstein RS. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term follow-up of 40 non-HIV-infected patients. *Can Respir J* 2000; 7 : 383-89.