



doi • 10.5578/tt.67339

Tuberk Toraks 2018;66(4):280-287

Geliş Tarihi/Received: 12.09.2018 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 22.10.2018

KLİNİK ÇALIŞMA
RESEARCH ARTICLE

Kısa süreli tedaviler çok ilaca dirençli haricindeki dirençlerde yeterli mi?

Hamza OGUN¹
İpek ÖZMEN²
Elif ÖZARI YILDIRIM²
Tülay TÖRÜN²
Haluk Celalettin ÇALIŞIR³

¹ Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Bezmialem Vakif University, Istanbul, Turkey

² İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Clinic of Chest Diseases, Istanbul Sureyyapasa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

³ Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Acıbadem University, Istanbul, Turkey

ÖZET

Kısa süreli tedaviler çok ilaca dirençli haricindeki dirençlerde yeterli mi?

Giriş: Tüberkülozda ilaç direnci, tedavi protokolü seçimi, tedavi süresi gibi konularda hekimler tarafından farklı yaklaşımlarla değerlendirilebilmektedir. Çalışmamızda hastanemizin farklı kliniklerinde uygulanan çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) harici ilaç direncine karşı kullanılan farklı tedavi rejimlerini ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: 2008-2010 yılları arasında; ilaç direnç testinde ÇİD-TB harici ilaç direnci saptanan, 167 kültür pozitif hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, almış oldukları tedaviler, bakteriyolojik seyirleri, tüberküloz tedavi öyküsü, ilaç direnci paternleri ve tedavi sonuçları incelendi.

Bulgular: Hastaların 117'si (%70.1) erkek ve 50'si (%29.9) ise kadındı, yaş ortalamaları 42.35 (18-90) olarak saptandı. Tek ilaç dirençlerinde, 75 (%44.9) hastada H direnci ve 11 hastada R direnci saptandı. Çoklu ilaç direncinde ise 19 (%11.4) hastada HS direnci saptandı. Hastaların 125'i (%74.9) yeni olgu ve 42'si (%25.1) eski olguydu. Hastaların 125'inde (%74.9) hem mikroskopi hem kültür pozitifliği saptanırken, 42 (%25.1) hastada sadece kültür pozitifliği saptandı. Tüm hastalarda tedavi sonuçlarına değerlendirildiğinde; hastaların 136'sında (%81.4) tedavi başarısı sağlandığı gözlemlendi. Yeni hastaların; 64'üne (%51.2) "yeni olgularda standart tedavi protokolleri" (2HRZE/4HR), 51'ine (%40.8) "yeni olgularda diğer tedavi protokolleri" (2HRZE/4HR harici en az 6 aylık tedavi protokolü) uygulanmıştır. Eski hastaların ise 10'una (%23.8) "eski olgularda standart tedavi protokolleri" (2HRZES/HRZE/5HRE), 9'una (%21.4) ise "eski olgularda diğer tedavi protokolleri" (2HRZES/HRZE/5HRE harici en az 8 aylık tedavi protokolü) uygulanmıştır. Toplam hastaların 33'ünün (%19.8) ise tedavilerini sonlandırmadıkları için, uygulanan rejimin kombinasyonu ve süresi konusunda tanımlayıcı bir bilgi oluşturulamadı.

Sonuç: Çalışmanın sonucunda, tedavilerini tamamlayanlar hastalarda, tedavi sonuçları açısından anlamlı fark bulunmadı. ÇİD-TB harici ilaç direncine sahip hastaların tedavi süreleri iyi izlenmeli ve ÇİD-TB açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz; ilaç direnci

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Hamza OGUN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
İSTANBUL - TÜRKİYE

e-mail: hamzaogun@gmail.com

SUMMARY**Is short-course therapy enough at drug-resistant tuberculosis?**

Introduction: Tuberculosis drug resistance can be assessed by physicians with different approaches on issues such as the choice of treatment protocol and duration of treatment.

Materials and Methods: In this study, we aimed to evaluate the treatment regimens and treatment results of patients with non multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) drug resistance implemented in different chest disease clinics in our hospital. The 167 culture-positive patients with nonMDR-TB drug resistance diagnosed between 2008-2010 were analyzed retrospectively. Patients' age, gender, previous TB treatments, bacteriological culture, drug resistance patterns and treatment outcomes were analyzed.

Results: One hundred sixty-seven patients with eligible data were evaluated; there were 117 (70.1%) men and 50 (29.9%) women, mean age was 42.35 (18-90) years, respectively. Among mono drug resistance; H resistance in 75 (44.9%) patients and R resistance in 11 patients was detected. In 19 (11.4%) patients HS resistance was detected as multiple drug resistance. One hundred and twenty-five (74.9%) were new cases. When treatment the results of in all patients evaluated, 136 (81.4%) of the patients achieved treatment success. Sixty-four (51.2%) of the new TB cases treated with "standard treatment protocols for new cases" (2HRZE/4H) and 51 (40.8%) of them treated with "other treatment protocols". Ten (23.8%) of the recurrent TB cases" standard treatment for recurrent cases (2HRZES/HRZE/5HRE) and 9 (21.4%) 33 (19.8%) of them treated with other protocols. The combination of the rthe treatment protocol and descriptive information about the duration of the treatment could not be created as 33 (19.8%) of the cases left without completing their treatment.

Conclusion: As a result of the analysis, patients have completed their treatment, there was no significant difference in treatment outcomes. Patients with Non MDR-TB drug resistance should be monitored well and should be careful in terms of MDR-TB.

Key words: Tuberculosis; drug resistance

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), tarih sürecinde insanlığın büyük bir sağlık problemi olmuş ve günümüzde ise daha farklı sorunlarıyla karşımızda duran bir halk sağlığı sorunudur. 1940 sonrası streptomisin (SM/S) keşfiyle, tedavisinde yeni çığır açılmış ancak "ilaç direnci" kavramı ortaya çıkmaya başlamıştır. Daha sonra sırasıyla paraaminosalisilik asit (PAS) ve izoniiazid (INH/H) keşfedildi ve 1966 yılından sonra rifampisin (RIF/R) keşfiyle daha sonradan standardize edilecek kısa süreli tedavi rejimleri ortaya çıkmıştır (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2012 yılında 8.6 milyon yeni TB olgusu kayıtlara geçildi ve 1.3 milyon kişi TB yüzünden hayatını kaybetmişti. Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) tanısı alan hastaların sayısı ise 450.000 idi ve bu olguların 170.000'inin hayatını kaybettiği bildirilmiştir (2). Bakterinin çok tabakalı hücre duvarı ve çok ilaca etkili efluks pompaları doğal direncin en önemli nedenleridir (3,4). Direnç gelişimine neden olan hatalar başlıca; yanlış başlangıç rejimleri, başarısız rejime ilaç ekleme, hastanın tedavi uyumsuzluğunu fark etmemek, indeks olgunun direnç paternini araştırmamak, yanlış koruyucu tedavi uygulamaları, direnci fark etmede gecikme, ilaç yan etkilerinin kötü yönetimi, duyarlılık testlerinin yanlış yorumlanması, tedavi uyumunu bozacak gereksiz tüberküloz dışı ek ilaç kullanımı olarak sıralanabilir (5).

TB, doğası gereği farklı ülkelerde, farklı iklimlerde, hemen hemen aynı ilaçlarla ancak farklı tedavi süresi ve farklı ilaç kombinasyonlarıyla tedavi edilmektedir.

2011 yılında yayınlanan verem savaşı raporunda, ülkemizde; 2009 yılında akciğer tüberkülozu olan 11.554 hastada yapılan bakteriyolojik tetkikler incelendiğinde; mikroskopi yapıma oranı %88.5 (10.227/11.554), mikroskopi yapılanlar içinde mikroskopi pozitiflik oranı %70 (7.162/10.227); kültür yapıma oranı %63.6 (7.354/11.554), kültür yapılanlar içinde kültür pozitiflik oranı %77.9 (5.730/7.354); kültür pozitif olgularda ilaç duyarlılık testi yapıma oranı ise %75.2 (4.311/5.730) bulunmuştur. İlaç direnç testi (İDT) yapılan hastaların ise %19.1'inde en az bir ilaca karşı direnç saptanmıştır. Bu hastaların %5.2'si ÇİD-TB hastasıken geriye kalan %13.9'luk hasta popülasyonunda ise ÇİD-TB harici ilaç direncine sahip hastalar bulunmaktadır (6).

ÇİD-TB ve yaygın ilaç dirençli tüberküloz (YİD-TB) için standart tedavi protokolleri oluşturulmaya çalışılırken ÇİD-TB harici ilaç direnç paternleri için ise halen hekimler arasında tedavi protokolleri açısından farklılıklar bulunmaktadır. Ülkemizde bu konuda çok fazla yayın olmamakla birlikte Babalık ve arkadaşlarının 2006-2009 yılları arasında yapmış olduğu retrospektif değerlendirmede 454 H direnci olan hastada; standart tedavinin çok ilaca direnç gelişimine risk faktörü oluşturmadığını saptamışlardır (7).

Bu çalışmada; farklı göğüs hastalıkları kliniklerinde uygulanan ÇİD-TB harici ilaç direncine karşı kullanılan farklı tedavi protokollerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirdik.

MATERYAL ve METOD

Ocak 2008-Aralık 2010 tarihleri arasında üçüncü basamak göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi eğitim ve araştırma hastanesine başvuran ve en az bir vücut sıvısı örneğinde *Myobacterium tuberculosis* üremesi olan, tüberküloz ilaçlarının herhangi birine karşı direnç saptanan hastalar incelendi. Hastaların bakteriyolojik verilerine mikrobiyoloji laboratuvar kayıtlardan ve hastanenin bilgi işletim sistemi octomed® üzerinden retrospektif olarak ulaşıldı. Çalışma protokolü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay tarihi/sayı: 27.07.2015/6).

Çalışmamıza alınan hastaların İDT'leri; mikrobiyoloji laboratuvarında agar proporsiyon yöntemiyle değerlendirilmiş ve kayıt altına alınmıştır.

Hastaların; demografik özellikleri, almış oldukları tedaviler, yatış durumları, bakteriyolojik seyirleri, tüberküloz tedavi z, ilaç direnci paternleri ve tedavi sonuçları araştırıldı. Hastane kayıtlarında verileri eksik olan hastaların ise takip edildikleri verem savaş dis-

panseri (VSD) kayıtlarına ulaşıldı. Hastaların son durumları telefonla ulaşılarak Temmuz 2013 itibarıyla öğrenildi.

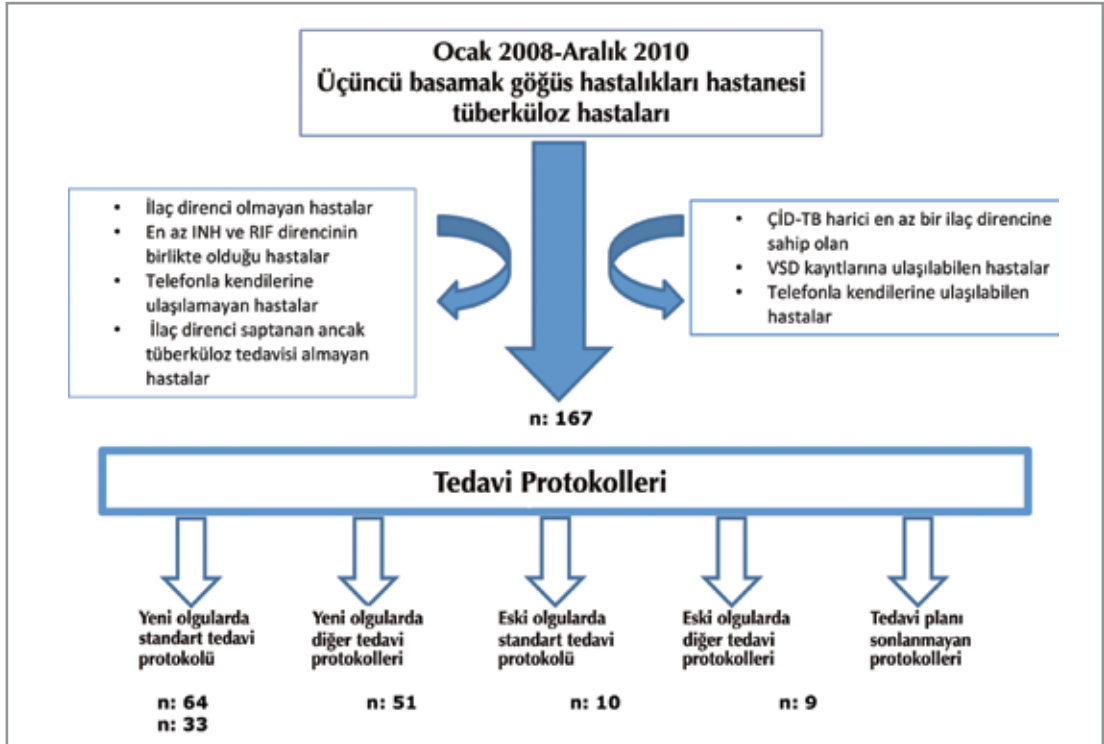
Çalışmaya aynı hastanede farklı göğüs hastalıkları kliniklerindeki TB tedavisi alan HIV (negatif) hastalar alınmıştır.

Çalışmaya;

1. ÇİD-TB harici en az bir ilaç direncine sahip olan,
2. VSD kayıtlarına ulaşılabilen hastalar,
3. Telefonla kendilerine ulaşılabilen hastalar dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeyen hastalar ise;

1. İlaç direnci olmayan hastalar,
2. En az INH ve RIF direncinin birlikte olduğu hastalar,
3. Telefonla kendilerine ulaşılamayan hastalar,
4. İlaç direnci saptanan ancak TB tedavisi almayan hastalardı (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların çalışmaya alınma kriteri ve tedavi protokolleri.

Hastalar almış oldukları tedavi protokollerine, ilaç direnç paternlerine, bakteriyolojik durumlarına, cinsiyetlerine ve tedavi sonuçlarına göre gruplara ayrılarak değerlendirildi.

Hastalar almış oldukları tedavi protokollerine göre 5 ana gruba ayrıldı. Buna göre;

- 1. Yeni olgularda standart tedavi protokolü:** Yeni olgu olup standart 6 aylık (2HRZE/4HR) tedavi alan hastaların almış olduğu tedavi.
- 2. Yeni olgularda diğer tedavi protokolleri:** Yeni olgu olup, 6 aylık standart tedavi hariç, en az 6 aylık tedavi alan hastaların almış olduğu tedavi.
- 3. Eski olgularda standart tedavi protokolü:** Daha önceden en az bir kez antitüberküloz tedavi alan ve son almış olduğu tedavide 8 aylık standart eski olgu tedavisi (2HRZES/HRZE/5HRE) alan hastalar.
- 4. Eski olgularda diğer tedavi protokolleri:** Daha önceden en az bir kez antitüberküloz tedavi alan ve son almış olduğu tedavide 8 aylık standart tedavi hariç, en az 8 aylık tedavi alan hastalar.
- 5. Tedavi planı sonlanmayan protokoller:** Yeni olgu olup tedavisini 6 aya tamamlayamayan hastalar ve eski olgu olup tedavisini 8 aya tamamlayamayan hastaların almış oldukları tedaviyi tanımlamaktadır.

Daha sonra tedavi sonuçları, daha sade değerlendirme yapabilmek amacıyla;

- “Kayıp” ve “Tedavi Terk” sonuçları “Kayıp”
- “Kür” ve “Tedavi Tamamlama” sonuçları “Olumlu Sonuçlar”

- “Nüks”, “Ölüm” ve “Tedavi Başarısızlığı” sonuçları ise “Olumsuz Sonuçlar”

olarak analizler yapılmıştır.

Bu çalışmada istatistiksel analizler “SPSS 16.0 For Windows” paket programıyla yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 167 hastaların 117’si (%70.1) erkeklerden ve 50’si (%29.9) ise kadınlardan oluşmaktaydı, yaş ortalamaları 42.35 (18-90) idi.

Hastaların 125’i (%74.9) yeni olgu ve 42’si (%25.1) eski olgudur. Yüz altmış yedi hastada gözlemlenen direnç tiplerinin dağılımı Tablo 1’de incelenmiş olup hastaların %44.9’unda (75) H direnci ve % 26.3’ünde (44) S direnci sıklıkla gözlenmektedir.

Tüberküloz tanısı alan hastaların %74.3’ü (124) yatarak tedavi görüştü, 43’ünün (%25.7) ise yatmadığı, ayaktan takip edildiği saptandı. Hastaların cinsiyetleriyle ilaç dirençleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış ve yapılan analiz sonucunda bu iki değişken arasında %5 hata payı altında herhangi bir bağımlılık olmadığı gözlenmiştir ($p = 0.739$). Hastaların cinsiyetleriyle mikroskopi pozitiflikleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış ve yapılan analiz sonucunda bu iki değişken arasında %5 hata payı altında herhangi bir bağımlılık olmadığı gözlenmiştir ($p = 0.225$).

Tablo 1. ÇİD-TB harici ilaç direnci saptanan tüberküloz hastalarında gruplanmış tedavi sonuçları ile direnç paternlerine ait ilişki tablosu

Direnç	Olumlu sonuçlar	Olumsuz sonuçlar	Kayıp	Yüzde (%)	Toplam
E	8	0	3	6.6	11
H	59	7	9	44.9	75
HE	2	0	0	1.2	2
HS	16	1	2	11.4	19
HSE	1	0	0	0.6	1
R	6	4	1	6.6	11
RE	1	0	0	0.6	1
S	40	3	1	26.3	44
SE	3	0	0	1.8	3
Toplam	136	15	16	100	167

Tablo 2. ÇİD-TB harici ilaç direnci saptanan tüberküloz hastalarının özellikleri

Hasta özellikleri	N	%
Toplam hasta sayısı	176	100
Cinsiyet dağılımı		
Erkek	117	70.1
Kadın	50	29.9
İlk hastalık yılı		
2008	45	26.9
2009	42	25.1
2010	80	48
Tedavi tekrarı		
1. tedavi	125	74.9
2. tedavi	27	16.2
3. tedavi	6	3.6
4. tedavi	5	3
5. tedavi	1	0.6
Eksik gözlem	3	1.8
Direnç durumu		
Tekil direnç	141	84.4
Çoğul direnç	26	15.6
Mikroskopi pozitifliği		
Mikroskopi (+) kültür (+)	125	74.9
Mikroskopi (-) kültür (+)	42	25.1

Hastaların cinsiyetleriyle kaç kez tedavi gördükleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış ve yapılan analiz sonucunda bu iki değişken arasında %5 hata payı altında herhangi bir bağımlılık olmadığı gözlenmiştir ($p= 0.658$). Hastaların yaş ortalamaları yatış durumuna göre karşılaştırılmış ve yapılan analiz sonucunda yaş ortalamalarının yatış durumuna göre %1 hata payı altında değişiklik gösterdiği saptanmıştır ($p< 0.01$) (yatan hasta yaş ortalaması: 45.88, ayakta

hasta yaş ortalaması: 32.16). Tablo 2'de hastaların genel özellikleri verilmiştir.

Hastalara uygulanan tedavi protokollerinin dağılımı incelendiğinde olguların eski ve yeni oluşu ile protokollerin standart ve diğer tedavi protokolleri olmasına göre 4 farklı tedavi protokolü söz konusudur. Ayrıca tedavi planı sonlanmayanlar ise farklı bir grup altında toplanmıştır (Tablo 3).

Eski olgularda diğer tedavi protokollerine giren 3 hastada (2 hasta R dirençli 1 hasta HS dirençli) ikinci sıra ilaçlar (amikasin, moksifloksasin, pirazinamid, sikloserin, PAS) kullanılmıştır. R direncine sahip hastalardan bir tanesi 24 aylık tedaviyle kür olurken, diğer R direncine sahip hasta tedavi başarısızlığıyla sonuçlanmıştır. HS direncine sahip olan hasta ise nüks olmuştur.

Hastaların %6'sı ölümlerle sonuçlanmıştır (8). Ölen hastaların yaş ortalaması 66 olarak saptandı. Hastaların 8'si tedavilerinin ilk ayında, biri tedavisinin 5. ayında, biri ise 9. ayında ölmüştür. Ölen hastaların 6'sında H direnci, 3'ünde S direnci ve birinde R direnci vardı. Hastaların 4'ü akciğer kanseri nedeniyle, bir hasta akut böbrek yetmezliği nedeniyle ve bir tanesi aspirasyon pnömonisi nedeniyle ölmüştür ve bir hasta da konjestif kalp yetmezliği nedeniyle ölmüştür. Diğer 3 hastanın ise ek hastalığı ve başka bir ölüm nedeni bulunmamaktadır.

TARTIŞMA

TB için, DSÖ; tedavi kılavuzları hazırlasa da, hastalığın yaygınlığı ve ilaç direnci oranlarına göre farklı coğrafyalarda farklı tedavi rejimleri uygulanmaktadır (1). Ülkemizdeki ilaç direncine sahip olguların yaklaşık %75'i ÇİD-TB harici en az bir ilaç direncine sahiptir (6).

Tablo 3. ÇİD-TB harici ilaç direnci saptanan tüberküloz hastalarında gruplanmış tedavi sonuçları ile yeni ve eski tedavi protokolü uygulanan hastalara ait ilişki tablosu

Tedavi protokolleri	Olumlu sonuçlar	Olumsuz sonuçlar	Kayıp	Yüzde	Toplam	Yaş ortalaması	P
Yeni olgularda standart tedavi protokolü	64	0	0	38.3	64	36.88	0.909
Yeni olgularda direkt tedavi protokolü	50	1	0	30.5	51	45.84	
Toplam	114	1	0		115		
Eski olgularda standart tedavi protokolü	10	0	0	5.4	10	43.9	0.408
Eski olgularda direkt tedavi protokolü	7	2	0	19.8	9	42	
Toplam	17	2	0		19		

Çalışmamızda toplam 125 (%74.9) yeni olgu ve 43 (%25.1) eski olgu vardır. Bir başka deyişle 125 hastada primer ilaç direnci ve 43 hastada sekonder ilaç direnci saptanmıştır. Sekonder ilaç direncine sahip hastaların 27'si ikinci kez tedavi alırken diğerleri ise iki tedaviden daha fazla tedavi almış hastalardır. Ülke verileriyle karşılaştırdığımızda ise 2009 yılında primer ilaç direnci %72 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız ülke verileriyle paralellik göstermektedir (6). Yeni olguların 64'üne standart yeni olgu tedavisi uygulanmış, 51 hasta ise standart tedavi harici en az 6 aylık tedavi almışlardır. Eski olguların ise 10'una standart eski olgu tedavisi uygulanırken 9 olgu ise standart olmayan en az 6 aylık tedavi almışlardır. Otuz üç hastanın ise tedavileri 6 aya tamamlamadıkları saptanmıştır. Çalışmamıza katılan ve tedavi planı sonlanan hastalara 36 farklı tedavi rejimi uygulanmıştır. Bu veriler, hastanemizde hem yeni olgularda hem de eski olgularda çok farklı tedavi seçenekleriyle hastaların tedavi edildiğini göstermektedir. Tedavi sonuçları incelendiğinde ise tüm çalışmaya alınan hastalarda %81.4'lük tedavi başarısı mevcuttur. %9 oranında olumsuz sonuç (ölüm, tedavi başarısızlığı ve nüks) ve %9.6 kayıp (tedavi terk ve kayıp) olarak sonuçlanmıştır. Tedavi başarısızlığı 2 hastada olmuştur. Bu hastaların biri H direnci diğeri ise R direnci olan hastalardır. İki hastada daha sonra minör ilaçlarla tedavi edilemeye başlanmıştır ve halen tedavileri devam etmektedir. Nüks olan 3 hastanın 2'sinde R direnci ve 1'inde HS direnci vardır. Bu hastalardan HS direnci olan hasta minör ilaçlarla tedavi edilmiş R direncine sahip 2 hastanın ise nüks olduktan sonra herhangi bir tedavi almamıştır. Çalışmamızda, ölümlerle sonuçlanan hastaların %70'inde başka hastalıklar ölüme neden olmuştur. Bu durum, TB'si olan bir hastanın ek başka ölümcül hastalıkları olabileceği ve hastaya bütüncül yaklaşımımızın olması gerektiğini göstermektedir. Hastaları yeni ve eski olgu olarak ayırıp tedavi sonuçlarını incelediğimizde ise yeni olgularda standart yeni olgu tedavisiyle diğer tedavi protokollerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı durum eski olgular için geçerlidir. Standart tedaviyle diğer tedavi rejimleri arasında anlamlı fark yoktur. Bu durumdan çıkabilecek sonuç ise hastaların ilaç direnci testinde ÇİD-TB harici ilaç direnci saptamış ise mevcut planlanan tedaviyle tedaviyi sonlandırmak olabilir. Tedaviyi, çıkacak ilaç direncinin sonucuna göre değil de, yeni olgularda 6 aylık standart tedavi ve eski olgularda 8 aylık standart tedavi olarak planlamanın daha uygun olacağı kanısına varılmıştır. Marjani ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Ülkemizin komşusu olan İran'da 2003-

2008 yıllarını kapsayan bu çalışmada ÇİD-TB harici ilaç direncine sahip hastalarda 6 aylık standart kategori 1 tedaviyle tedavi başarısı %87.5 olarak bulunmuştur (9).

İlaç dirençlerine tek tek baktığımızda ise R direnci önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda 12 R (%7.2) direncine sahip hasta (11 R direnci ve 1 RE direnci) vardır. Ülkemizdeki diğer çalışmalara bakıldığında ise R direnci oranları farklılık göstermektedir. Karabay ve arkadaşları 2004 yılında Trakya bölgesinde 214 kişilik çalışmada R direnci %21.5 bulunurken, Dündar ve arkadaşları 2007-2008 yıllarındaki 157 kişilik çalışmada hiç R direnci saptanmamıştır (8,10). Hastaların 7'sinde (%58.3) olumlu sonuç alınırken 4 hasta olumsuz sonuç ve 1 hasta kayıp olarak sonuçlanmıştır. İki hastada ikinci sıra antitüberküloz ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. R direnci saptanan hastalar ÇİD-TB gelişimi açısından dikkatli izlenmelidir. Espinal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 6 farklı ülkedeki dirençli olguların standart 6 aylık tedavi sonuçları incelenmiş ve R direnci olan yeni olgularda tedavi başarısı %73, eski olgularda %53 olarak bulunmuştur (11). Ancak bu çalışmaya katılan 1 ülkede (Peru) haftada 2 gün ve 2 ülkede (Dominik Cumhuriyeti, Ivanovo Oblast) ise haftada 3 gün tedavi uygulanmıştır. Aynı çalışmada 2 ülkede (Dominik Cumhuriyeti, Hong Kong) ise DOTS uygulanmamıştır. Bu durum bize her ülkenin kendi tedavi rejimi olabileceği ve sonuçların bu tedavi şekillerinden etkilenebileceğini göstermektedir. Tek R direnci nadir de olsa karşımıza çıkabilecek bir durumdur. Bu hastalar MDR gelişimi açısından dikkatli takip edilmelidir.

INH, TB tedavisinin temel ilaçlarından biridir. H direnci çalışmamızda önemli yer tutmaktadır. Toplamda 97 (%61.1) hastada H direnci (75 H direnci, 19 HS direnci, 2 HE direnci ve 1 HSE direnci) saptanmıştır. H direnci klinik pratiğimizde sıkça karşılaşılabileceğimiz bir durumdur. Ülkemizde de farklı çalışmalarda farklı oranlarda H dirençleri saptanmıştır. Karabay ve arkadaşları çalışmada %27.1 saptanırken Şenol ve arkadaşları 2001 yılında Türkiye'nin batısındaki 2393 kişilik çalışmada %9.9 saptanmıştır (10,12). Ancak H direnci olan olgularda temel ilaçlarımızdan olan H'in tedaviden çıkarılmaması ve hastaların takibinin dikkatli yapılması gerektiği kanısına varılmıştır. Öte yandan Quy ve arkadaşlarının Vietnam'da 1996-1998 yılında yapmış olduğu çalışmada ise HS direnci ÇİD-TB gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur ve tedavi başarısızlığı olan hastalar için standart tedavi rejiminin yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (13). Ancak bu

çalışmada 40 tedavi başarısızlığı olan hasta incelenmiştir. Çalışmamızda tedavi başarısızlığı oranı %1.2 (n= 2)'dir. Tedavi başarısızlığı olan hasta sayısının düşük olması, tedavi başarısızlığının nedenlerini açıklamamıza olanak sağlamadığı kanısına varılmıştır. Gegia ve arkadaşlarının Gürcistan'da 2007-2009 yılları arasında H direnci olan olgularda, tedaviden H'yi çıkararak yapmış oldukları çalışmada (9REZ) tedavi başarısı %71 olarak bulunmuştur (14). Japonya'da Saito ve arkadaşlarının 1994-1998 yılları arasında yaptıkları başka bir çalışmada ise 111 H direnci olan hastada 12 aylık R tedavisi içeren rejimler önerilmiştir (15). Taiwan'da Chien ve arkadaşlarının 2004-2011 yılları arasında kapsayan ve 425 hastalık H direnci olan hastalarda yapmış oldukları çalışmada ise tedavi de H'nin olması ya da olmamasının tedavi başarısını etkilemediği öne çıkmıştır (16).

E direnci çalışmamızda 11 (%6.6) hastada tespit edilmiştir. Ülkemizde sonuçlar benzer olsa da Saral ve arkadaşları 1998-2004 yılları arasında Trabzon'da yaptıkları 442 kişilik çalışmada %18.8 E direnci saptanırken Öztürk ve arkadaşları 2000-2004 yılları arasında Düzce'de yapmış olduğu 62 kişilik çalışmada E direnci saptanmamıştır (17,18). Tek S direncine baktığımızda 44 (%26.3) hastamızda karşımıza çıkmıştır. Ancak klinik yaklaşımlarda; ilk sıra tedavide tercih edilmediği için H ve R direnci kadar tedavi değişikliklerine sebep olmadığını düşünmekteyiz. Kimi bölgelerimizde yüksek oranlarda S direnci olsa da, örneğin Trakya bölgesinde 2003 yılında Tansel ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada %1.5 oranında saptanmıştır (19).

DSÖ'nün ilaç direnci yönetimiyle ilgili 2008 yılında yayınladığı kılavuzda ÇİD-TB harici olgularda standart tedavi rejiminin, tedavi yetmezliğiyle ilişkili olduğunu vurgulanmaktadır (20). Her ilaç direnci için uygun olabilecek tedavi rejimleri önerilerinde bulunulmuştur. Ancak kılavuz tedavi rejimleri oluşturulurken yeni ilaç dirençlerine yol açılmaması konusunda uyarıda bulunmaktadır. Örneğin HE direnci olan hastada inisiyal fazda sadece R ve Z kullanımının R direncine yol açabileceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak ilaç direnci tüberkülozda önemli bir klinik durumdur. Bölgesel çok farklı tedavi rejimleri olmasına karşın tedavi sonuçları farklılık göstermektedir. ÇİD-TB gibi dünya çapında standart tedavi rejimlerine sahip olunmaması bir dezavantaj oluşturmakta ve direnç paternine göre bölgenin direnç oranları göz önüne alındığında, bölgesel tedavi rejimleri benimsen-

meli, ancak hastaların dirençlerinin eklenecek yeni bir dirençle, ÇİD-TB olgusuyla karşılaşacağımız unutulmamalıdır. Çalışmamızda çıkan sonuç ise standart ve standart dışı tedavilerin sonuçlarının benzer olduğudur ve tedavinin 6 aylık süreye tamamlanması gerekliliğidir. Bu yüzden hastalar sıkı takip edilmeli ve uygunsuz ve kısa süreli tedavi rejimlerinden kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Daniel TM, Bates HJ, Downes KA. History of tuberculosis. In: Bloom BR, ed. Tuberculosis. Washington DC: American Society for Microbiology, 1994:23-5.
2. Global tuberculosis report: WHO report 2013. WHO, 2013.
3. De Rossi E, Aínsa JA, Riccardi G. Role of mycobacterial efflux transporters in drug resistance: an unresolved question. FEMS Microbiol Rev 2006;30:36-52.
4. Jarlier V, Nikaido H. Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to antibiotics. FEMS Microbiol Lett 1994;123:11-8.
5. Tahaoglu K. Çok ilaca dirençli tüberküloz. Özkara Ş, Kılıçaslan Z (editörler). Tüberküloz 2011;534-53.
6. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi. "Türkiye'de Verem Savaşı, 2011 Raporu." Fersa Ofset, Ankara 2011;1-132.
7. Babalik A, Kilicaslan Z, Caner SS, Gungor G, Ortakoylu MG, Gencer S, et al. A registry-based cohort study of pulmonary tuberculosis treatment outcomes in Istanbul, Turkey. Jpn J Infect Dis 2013;66:115-20.
8. DüNDAR D, Sönmez Tamer G. Mycobacterium tuberculosis kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. Klimik Dergisi 2009;22:52-4.
9. Marjani M, Baghaei P, Tabarsi P, Shamaei M, Mansouri D, Masjedi MR, et al. Drug resistance pattern and outcome of treatment in recurrent episodes of tuberculosis. East Mediterr Health J 2012;18:957-61.
10. Karabay O, Otkun M, Akata F, Karlikaya C, Tuğrul M, DüNDAR V. Antituberculosis drug resistance and associated risk factors in the European section of Turkey. Indian J Chest Dis Allied Sci 2004;46:171-7.
11. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. JAMA 2000;283:2537-45.
12. Senol G, Komurcuoglu B, Komurcuoglu A. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in western Turkey: a retrospective study from 1100-bed teaching hospital. J Infect 2005;50:306-11.
13. Quy HT, Lan NT, Borgdorff MW, Grosset J, Linh PD, Tung LB, et al. Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regimen adequate? Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:631-6.

14. Gegia M, Cohen T, Kalandadze I, Vashakidze L, Furin J. Outcomes among tuberculosis patients with isoniazid resistance in Georgia, 2007-2009. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:812-6.
15. Saito W, Nagayama N, Miyamoto M, Hara H, Suzuki J, Masuda K, et al. Characteristics and treatment outcomes of INH-resistant or RFP-resistant tuberculosis. *Kekkaku* 2003;78:611-7.
16. Chien JY, Chen YT, Wu SG, Lee JJ, Wang JY, Yu CJ. Treatment outcome of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:59-68.
17. Saral OB, Sucu N, Boz GA, Erdem M, Köksal İ. 442 Mycobacterium tuberculosis suşunda BACTEC yöntemi ile kombine ilaç direncinin araştırılması. *Tur Toraks Der* 2007;8:174-8.
18. Ozturk CE, Balbay OA, Kaya D, Ceyhan I, Bulut I, Sahin I. The resistance to major antituberculous drugs of Mycobacterium tuberculosis strains isolated from the respiratory system specimens of tuberculosis patients in Duzce, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:47-9.
19. Tansel Ö, Yüksel P, Kuloğlu F, Akata F. Mycobacterium tuberculosis suşlarının anti-tüberküloz ilaçlara direnci: Trakya Üniversitesi Hastanesi'nin iki yıllık sonuçları. *İnfeksiyon Derg* 2003;17:23-6.
20. Jaramillo E. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. *World Health Organization* 2008;75-8.