

AKCİĞER TÜBERKÜLOZUNDA TEDAVİ BAŞARISIZLIĞININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Sibel ALPAR*
Berna DURSUN*
Müjgan GÜLER*

ÖZET

Kliniğimizde ikinci basamak antitüberküloz ilaç tedavisi verilen 50 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların 38'i kronik olgu, geriye kalan 12'si ise tedavi başarısızlığı olarak sınıflandırıldı. Tedavi başarısızlığı olarak tanımlanan 12 hasta birinci basamak antitüberküloz tedavilerini düzenli ve yeterli sürede almışlardı. Bu hastaların önceki tedavileri, risk faktörleri, ikinci basamak antitüberküloz tedavi rejimleri ve tedaviye yanıtları detaylı olarak incelendi. Hastaların birinci basamak tedavilerinin beşinci ayında balgam yaymaları müsbetti. Hastaların hepsi erkekti ve yaş ortalamaları 30.95 ± 10.84 yıl idi. İlaç duyarlılık testi sadece iki hastada, 50 koloniden az üreme olması nedeniyle yapılamadı. Dört hastada bakteriyolojik olarak direnç tespit edilirken, geriye kalan altı hasta klinik olarak dirençli kabul edildi. Üç hastada isoniazid, rifampisin, etambutol, streptomisin direnci, bir hastada ise isoniazid, rifampisin, streptomisin direnci vardı. Yedi hastada balgam konversiyonu ikinci basamak tedavinin birinci ayında gözlemlendi. Bu çalışmadaki amacımız, tedavi başarısızlığında bir nedenin de primer ilaç direnci olduğunu ve ülkemizde primer ilaç direncinin yüksek olması nedeniyle bu grup hastalarda ikinci basamak antitüberküloz tedavi başlanmasının uygun olduğunu vurgulamaktır.

Anahtar kelime : Akciğer tüberkülozu, tedavi başarısızlığı

* Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, ANKARA

Yazışma Adresi:

Dr. Sibel Alpar Kovan Sokak 14 /3 Aydınlikevler-06130 - ANKARA
E-mail:msalpar@hotmail.com
Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresinde tartışılmalı poster olarak sunulmuştur. (9 –13 Nisan 2000 Belek – ANTALYA)

SUMMARY

We retrospectively evaluated 50 patients whom were given second-line antituberculosis regimen in our clinic. Thirty-eight of them were classified as chronic cases and the 12 remainders were classified as treatment failure. Twelve patients, were defined as treatment failure, had taken their first-line antituberculosis regimen with regularly and enough period. Previous treatment, risk factors, second-line antituberculosis regimens and treatment responses of these patients were examined carefully. Sputum smears were positive in their fifth months of their therapy. All of them were male and mean age was 30.95 ± 10.84 years. Drug susceptibility tests could not performed to only two patients due to growth lower than 50 colonies. While bacteriologically resistance was detected in four patients, the remainders were accepted as clinically resistance. There were three INH, rifampicin, ethambutol and streptomycin resistance patients and there was one INH, rifampicin and streptomycin resistance patient. In seven patients, sputum smear conversion was observed in the first month of their therapy. Our aim in this study was to point out that primary drug resistance is a cause of treatment failure and second-line antituberculosis treatment should be given to such cases especially in the countries which have higher incidence as our country.

Key words: Pulmonary tuberculosis, treatment failure

GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde son birkaç dekatta tüberküloz oranında belirgin bir azalma olurken, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin bir çoğunda insidans ve mortalite yüksek olarak devam etmektedir. Birinci basamak tüberküloz ilaçlarının yaklaşık 50 yıldır kullanılmakta olması, toplumda bu ilaçlardan bir ya da birkaçına karşı direnç gösteren suşlarla hastalanma olasılığını artırmaktadır. Tüberküloz kontrolünün iyi olmadığı ülkelerde birinci grup tüberküloz ilaçlarına karşı gelişen direnç sorunu giderek önem kazanmaktadır. Ülkemizde değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda primer ilaç direncinin %14 ile %26 arasında değişen oranlarda olduğu görülmektedir (1). Bu kadar yüksek primer ilaç direnci doğal olarak tedavi sonuçlarını etkilemektedir. Gelişmiş ülkelerde primer ilaç direncinin nedeni HIV seropozitifliğinin yüksek olması ve direnç oranı yüksek olan ülkelerden göç iken,

bizdeki sorun hastanın tedaviye uyumsuzluğu ve tedavi ekibinin hatalarına bağlı olarak artmaktadır (2).

Çalışmamızın Amacı; Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi'nde 1995-2000 yılları arasında izlenen ve tedavi başarısızlığı tanısı konulan 12 hastanın özelinde tanı ve tedavi yaklaşımımızı tartışmaya açmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde tedavi başarısızlığı nedeniyle ikinci basamak antitüberküloz tedavi başlanan 12 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Değerlendirmede hastaların yaşları, birinci basamak antitüberküloz ilaç rejimleri, risk faktörleri, sigara alışkanlıkları, ek hastalıkları, radyolojik bulguları, balgam asido-rezistan basil (ARB) sonuçları ve ikinci basamak tedavi rejimleri ile bakteriyolojik yanıtları göz önünde bulunduruldu.

Tedavi başarısızlığı tanısı, Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre yapıldı. Yeni tanı konulmuş ve tedavi başlangıcından sonra beşinci ayda veya daha sonra alınan balgam örneklerinde yayma ya da kültür ile basil gösterilen hastalar tedavi başarısızlığı olarak kabul edildi. Çalışmaya yeni olgu, relaps ve kronik olgu grupları alınmadı.

Hastaların balgamları işlendikten sonra konsantre edilmiş sedimentleri Ziehl- Nielsen metoduyla boyanarak ARB açısından incelendi ve Löwenstein-Jensen besiyerine ekildi. Majör antitüberküloz ilaç duyarlılık testi için konsantrasyon absölu metodu kullanıldı. Kliniğe yatışlarında akciğer filmlerindeki lezyonlar hafif, orta ve yaygın olarak sınıflandırılarak incelendi.

BULGULAR

Tedavi başarısızlığı tanısı ile kliniğimizde izlenen hastaların hepsi erkekti ve yaş ortalamaları 30.95 ± 10.84 yıl olarak bulundu. Hiçbir hastada HIV seropozitifliği saptanmadı. Hastaların hepsinde sigara kullanım öyküsü olmasına karşın, sadece bir hastada uyuşturucu madde kullanma alışkanlığı ve alkol kullanımı vardı.

Bütün hastalar birinci basamak antitüberküloz tedavilerini düzenli ve yeterli sürede almışlardı. Hastaların birinci basamak tedavi rejimleri tablo -I'de gösterilmiştir (Tablo-I).

Tablo I: Hastaların birinci basamak antitüberküloz tedavi rejimleri

Tedavi Rejimleri	Hasta Sayısı
2HRZS = 4 HRE	2
2HRZE = 4 HRE	2
2HRZE = 4 HR	4
2HRZS = 4 HR	4

H: İsoniazid, R: Rifampisin, E: Etambutol, Z: Morfozinamid, S: Streptomisin

Hastaların radyolojik görünümleri, yaygınlık derecelerine göre hafif, orta ve yaygın olmak üzere üç grupta incelendi (Tablo II).

Tablo II: Hastaların radyolojik görünümlerine göre dağılımı

Radyolojik Yaygınlık	Hasta Sayısı
Minimal	-
Orta	5
İleri	7

Hastaların hiçbirinde aile içi tüberküloz enfeksiyonu yoktu. Altı hastada ek hastalık saptandı (Tablo -III).

Tablo III: Hastalarda saptanan ek hastalıklar

Ek Hastalık	Hasta Sayısı
Romatoid Artrit	1
Diabetes Mellitus	2
Derin Ven Trombozu	1
Nefrektomi	1
Peptik Ülser	1

Birinci basamak antitüberküloz tedaviden önce, ilaç duyarlılık testi tüm hastalardan istenmişti. Ancak iki hastanın kültürlerinde 50 koloniden az üreme olması nedeniyle yapılamadı. Diğer hastaların ilaç duyarlılık test sonuçları tablo-IV 'de gösterilmiştir (Tablo IV).

Tablo IV: İlaç duyarlılık sonuçları

İlaçlar	Hasta Sayısı
HRS dirençli	1
HRSE dirençli	3
HRSE duyarlı	6

H: İsoniazid, R: Rifampisin, E: Etambutol, Z: Morfozinamid, S: Streptomisin

Altı hastaya tedavi öncesi majör antitüberküloz ilaçlara duyarlı olmalarına rağmen, tedavilerinin beşinci ayında balgam ARB'lerinin yayma müsbet olması nedeniyle klinik olarak dirençli kabul edilerek ikinci basamak antitüberküloz tedavi başlandı. Hastaların ikinci basamak antitüberküloz tedavi rejimleri, balgam konversiyon süreleri ve tedavi sonuçları tablo –V 'de gösterilmiştir (Tablo-V).

Tablo V: Hastaların ikinci basamak tedavi rejimleri ve sonuçları

Hastalar	İkinci basamak tedavi rejimleri	Balgam Konversiyonu	Sonuç
Y.V.	PAS,CYC,A,PTH,OFL,TH	1.ay	Tedavi 8. ayında
H.A.	PAS,CYC,A,PTH,CFL,ROX	1.ay	Tedavi 24 aya tamamlandı
V.Ç.	PAS,CYC,A,PTH,CFL,ROX,CLF	4.ay	Tedavi 24 aya tamamlandı
M.K.	PAS,CYC,A,PTH,OFL,ROX	1.ay	Tedaviyi 8. ayda bıraktı
A.E.	PAS,CYC,A,PTH,OFL,ROX	1.ay	Tedaviyi 24 aya tamamladı.
A.Ö.	PAS,CYC,A,PTH,TH,OFL,	4.ay	Tedavinin 5. ayında
İ.K.	PAS,CYC,A,PTH,OFL,Z	7.ayında	Tedavinin 10. ayında bıraktı
M.G.	PAS,CYC,A,PTH,OFL,TH	1.ay	Tedavinin 7. ayında
M.K.	PAS,CYC,A,PTH,OFL,	2.ay	Tedavinin 5. ayında
H.Ç.	PAS,CYC,A,PTH,TH,ROX	1.ay	Tedavinin 13. ayında
A.A.	PAS,CYC,A,PTH,OFL,TH	2.ay	Tedavinin 4. ayında
M.T.	PAS,CYC,A,PTH,OFL,TH,E	1.ay	Tedavinin 8. ayında

PAS: Para-aminosalisilik asit, CYC: Sikloserin, A: Amikasin, PTH: Protionamid, CLF: Klofazimin, TH: Tiasetazon, ROX: Roxitromisin, Z: Morfozinamid, E: Etambutol, CFL: Ciprofloksasin, OFL: Oflaksin

Hastalara ortalama olarak altı adet ikinci basamak antitüberküloz ilaçla tedavi başlandı. Paraaminosalisilik asit (PAS), sikloserin (CYC), amikasin (A) ve protionamid (PTH) bütün hastaların rejimlerinde bulunurken, diğer ikinci basamak antitüberküloz ilaçlar farklılık göstermekte idi.

Balgam teksif konversiyonları değerlendirildiğinde, üç hastanın konversiyonunun uzun olduğu, diğer hastaların ise bir veya iki ayda balgamlarının menfileştiği gözlemlendi. Balgam teksif konversiyonu dördüncü ayda sağlanan hastalardan birinde romatoid artrit, diğerinde ise diabetes mellitus ek hastalık olarak bulunmaktaydı. Yine balgam teksif konversiyonunun yedinci ayda sağlandığı hastada

da diabetes mellitus vardı.

İkinci basamak antitüberküloz ilaçların yan etkileri araştırıldığında, klofazamin kullanan bir hastada ciltte renk değişikliği ve bir hastada kulak çınlaması tespit edildi. Sadece bir hastada kulak çınlaması nedeniyle yapılan odyogramla tedavinin dördüncü ayında amikasin kesildi.

TARTIŞMA

Tüberküloz tedavisinde, ilaç direncinin giderek artması tedavi başarısının önündeki engellerden biridir. Tedavi başarısızlığının nedenleri, yetersiz tedavi rejimlerinin uygulanması, düzensiz ilaç kullanımı, tedaviyi erken bırakma, ilaç toksisitesi ve başlangıç direnci olarak sınıflanmaktadır (2).

Tüberküloz tedavisi almış olan hastalarda yaklaşım, olguların nüks, tedavi başarısızlığı ya da kronik oluşlarına göre değişmektedir. Dünya sağlık örgütü nüks, tedavisini kesen ve tedavi başarısızlığı olarak kabul ettiği hastalara beş majör ilaçtan oluşan yeniden tedavi rejimini önermektedir (3). Ancak primer ilaç direncinin yüksek olduğu ülkelerde tedavi başarısızlığı saptanan hastalara beşli majör antitüberküloz ilaçların verilmesi çelişkilidir. Çalışmamızdaki hastalara birinci basamak antitüberküloz ilaçlarını düzenli kullanmalarına rağmen balgam ARB'lerinin en az iki kez beşinci ayda müsbet olması nedeniyle tedavi başarısızlığı tanısı konularak, ülkemizde primer ilaç direncinin yüksek olması da göz önüne alınarak, minör antitüberküloz tedavi başlandı. Bazı yayınlarda yaş ile primer direnç arasında bir ilişki olmadığı bildirilirken, bir çok yayında ise genç yaşta primer direncin daha fazla olduğu bildirilmiştir (2,4-6). Hastalarımızın yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak 30±10.84 yıl bulundu.

Birçok çalışmada kaviteli hastalarda direnç olasılığının artmasını basil popülasyonunun fazla oluşuna bağlanmaktadır (4,7). Yine literatürle uyumlu olarak, birinci basamak tedavi süresince 11 hastada akciğer grafisinde veya bilgisayarlı tomografi ile saptanan kavite bulundu. Tedavi ile iki hasta dışında diğer hastalarda regresyon gözlemlendi.

Balgam konversiyonunun yaş, cinsiyet, tüberkülozun yeni/nüks veya kronik olması, HIV seropozitifliği, hastalığın yaygın olması ve ek hastalıklar olması gibi faktörlerden etkilendiğine dair çalışmalar bulunmaktadır (8). Bizim çalışmamızda da ek hastalık bulunan üç hastada teksif konversiyonu diğerlerine göre daha uzun sürede sağlanmıştı. Bu hastaların ikisinde ek hastalık olarak diabetes mellitus vardı ve radyolojik olarak lezyonlar yaygındı. Romatoid artritli hastanın ise

radyolojik olarak lezyonları orta derecedeydi. Çalışmamızda hiçbir hastada HIV seropozitifliği bulunmadı. Ülkemizde henüz bir sorun oluşturmamakla birlikte HIV ile infekte kişiler ve AIDS'lı hastalar tüberküloz açısından büyük risk altındadır. AIDS'lı hastalarda hayat boyu tüberküloz gelişme riski 170 kat fazla iken, HIV ile infekte kişilerde ise 113 kat fazla bulunmuştur. Bu hastalarda çok ilaca direnç ile mortalite ise % 80 olarak bildirilmiştir (9).

Ülkemizde primer ilaç direncinin yüksek olduğu ve özellikle rifampisine karşı primer direncin arttığı bilinmektedir. Düzenli ve yeterli sürede yapılmayan tedaviler sekonder ilaç direnç gelişimine yol açmaktadır. Sekonder ilaç direncinin artması da, primer ilaç direnç gelişimine ve dolayısıyla tedavi başarısızlığına neden olmaktadır. Özetle; birinci basamak antitüberküloz tedavinin beşinci ayında hastalar mutlaka balgam yayma ve kültür sonuçları ile incelenmeli ve her hasta bireysel olarak minör antitüberküloz tedavi başlanması açısından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Özkara Ş, Şipit T, Berktaş B, Özkul M, Yener O, Karaman M, Örüç O. Tüberkülozda ilaç direncinin epidemiyolojik özellikleri (951 hastanın değerlendirilmesi) Solunum Hastalıkları 1995; 6 : 223-232
2. Çalışır H, Ulukavak T, Türker G, Özkara Ş, Öğretensoy M. Tüberkülozda tedavi başarısızlığına neden olan etkenler. Solunum Hastalıkları 1997; 8:225-233
3. Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A. Rationale for recommended standardised treatment regimens. In (WHO) Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. 2nd ed. 1997.
4. Barnes PF. The influence of epidemiologic factors on drug resistance rates in tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1987;136:326-328
5. Duster B, Coros GJ, Sridier DEA. Contunieing survey of primary drug resistance in tuberculosis, 1961 to 1968. Am Rev Respir Dis 1976 ;113:419-425
6. Çopur S, Dönmez S, Aysev D, Başer D, Başer Y. Erişkin akciğer tüberkülozlu hastalarda primer ilaç direnç oranı . II .Akciğer Hastalıkları Kongresi, İstanbul,1990;495-500
7. Riley LW, Arathoon E, Loverde VD. The epidemiologic patterns of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis infection: A community-based study. Am Rev Respir Dis 1989;129:1282-1285
8. Zhiyuan L, Kenneth L, Shilkret MA, Herman ME. Predictors of sputum culture conversion among patients with tuberculosis in the era of tuberculosis resurgence. Arch Intern Med 1999;159:1110-1116
9. Jacobs FR . Multiple – drug resistant tuberculosis. Clin Infect Dis 1994;19:1-10