

Tedavisi Tek Merkezden ve İndirekt Gözetim Altında Yönetilen, Çok İlaça Dirençli Tüberküloz Vakalarının Tedavi Sonuçları

Treatment Results of Multi-drug Resistant Tuberculosis Patients Whose Treatments were Managed by a Single Center and with an Indirect Observation During Whole Treatment

Turan Karagöz¹, Dildar Yetiş Duman¹, Pınar Pazarlı², Özlem Yazıcıoğlu Moçin²

¹ Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A. Hastanesi, İstanbul

² Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Sakarya

ÖZET

Amaç: Bütün tedavi boyunca doğrudan gözetimli tedavi uygulanamayan ancak tedavisinin başından sonuna kadar tek merkezden ve indirekt gözetim altında yönetilen, çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) vakalarımızın tedavi sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve yöntem: Şubat 2000-Mart 2005 tarihleri arasında, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A. Hastanesi'nde tedavi gören ÇİD-TB vakaları çalışmaya dahil edildi. Vakaların demografik, klinik, radyolojik, bakteriyolojik bulguları ve tedavi sonuçları prospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 103 ÇİD-TB vakasının %78.6'sı erkek (n=81), %21.4'ü kadın (n=22); yaş ortalaması 40.50±13.50 (14-72) idi. Hepsi HIV(-) vakalardı. ÇİD-TB tedavisinde ortalama 5.0±0.4 (2-7) ilaç kullanıldı, 39 hastada (%37.9) tedavi sırasında ilaç yan etkisi görüldü. Vakaların %86.4'ünde (n= 89) kür sağlandı; %3.9'u (n= 4) tedavi başarısızlığı ile sonuçlandı; %1.9'u (n=2) tedaviyi terk etti; %7.8'i (n= 8) tedavi sırasında kaybedildi. Medikal tedaviye ek olarak, %19.4'üne (n=20) yardımcı cerrahi tedavi uygulandı.

Sonuç: Tedavi yöntemi açısından, ÇİD-TB vakalarının tek merkezden yönetilmesi ve indirekt gözetim altında tedavinin uygulanması, sıkı takip olanağı ve etkin yan etki kontrolü sağlamakta, tedavi uyumunu ve başarısını artırmaktadır.

Anahtar sözcükler: çok ilaca direnç, pulmoner tüberküloz, tedavi

ABSTRACT

Aim: To investigate treatment results of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) patients whose treatments were managed by a single center and with an indirect observation during whole treatment.

Material and method: We evaluated prospectively, 103 MDR-TB patients in our clinic between February 2000-March 2005 at Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training Hospital in Istanbul, Turkey.

Results: Among 103 MDR-TB patients, 78.6% (n=81) were male, 21.4% (n=22) were female; the mean age was 40.50±13.50 (14-72) and all were HIV(-). A mean number of 5.0±0.4 (2-7) second line drugs were administered, adverse effects of drugs were identified in 37.9% (n=39) of the patients. Of the patients, 89 (86.4%) were classified as cured, 2 patients (1.9%) were defaulters, failure was seen in 4 patients (3.9%) and 8 patients (7.8%) died during treatment. Surgical resection was applied in 20 (19.4%) patients. The patients who were classified as successful and poor outcome according to the treatment result, were compared with each other for the factors possibly effecting treatment result. Patients with unsuccessful outcomes were elder and had a higher incidence of secondary MDR-TB and extensive radiologic involvement. Extensive radiologic involvement and elder ages were found as significant independent factors effecting unsuccessful treatment outcome.

Conclusion: Managing the treatment of MDR-TB patients in a single center and with an indirect observation during whole treatment, provides opportunity for close follow-up and active control of adverse effects and therefore increases treatment compliance and success.

Keywords: multidrug resistance, pulmonary tuberculosis, treatment

GİRİŞ

Dünyanın en eski hastalıklarından biri olan tüberküloz (tb), günümüzde de küresel bir sağlık sorunu oluşturmaya devam etmektedir. 1943 yılında streptomisin (S) bulunmasıyla tüberkülozda ilaç tedavisi dönemi başlamış, ancak bununla birlikte ilaç direnci problemi de ortaya çıkmıştır. 1970'lerde rifampisin kullanılmasıyla birlikte ise, çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) kavramı hayatımıza girmiştir.[1] ÇİD-TB, majör tb ilaçlarından en az izoniazid (H) ve rifampisine (R) 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 duyarlı tüberküloza göre tedavisi daha zor ve pahalı olan, tedavide etkinliği daha az ve toksisitesi daha fazla olan ilaçların kullanıldığı bir hastalıktır.[3]

Alındığı tarih: 8 Eylül 2008; **Revizyon sonrası alınma:** 26 Ocak 2009; **Kabul tarihi:** 31 Ocak 2009

Yazışma adresi (Address for correspondence): Yard. Doç. Dr. Pınar Pazarlı, Sakarya Üniversitesi Esentepe Kampüsü Medikososyal Merkezi Sakarya, Tel: 0 (264) 295 52 76; *E-posta:* pinarpazarli@yahoo.com

© 2009 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2009;11(1):1-6

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ÇİD-TB'nin dünya çapında kontrolünü sağlayabilmek için 1999'da Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisini (DOTS-Plus) önermiştir. Ancak DOTS-Plus her bölgede tam anlamıyla uygulanmamaktadır ve ÇİD-TB tedavisinde kür oranları ülkeden ülkeye oldukça farklılıklar göstermektedir.[1] Çalışmamızın amacı, tedavinin sonuna kadar DOTS-Plus uygulanmayan, ancak tedavisinin başından sonuna kadar tek merkezden ve indirekt gözetim altında yönetilen ÇİD-TB vakalarımızın tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2000-Mart 2005 tarihleri arasında merkezimizde tanı konulan ve tedavi gören, 103 ÇİD-TB vakası çalışmaya dahil edildi. Vakaların demografik, klinik, radyolojik, bakteriyolojik bulguları ve tedavi sonuçları prospektif olarak değerlendirildi.

Vakalar

Vakalarımızın ÇİD-TB tanısında, daha önce tb tedavisi alan hastalarda tb tedavilerinin ayrıntılı anamnezini almak ve ilaç duyarlılık testlerini yapmak üzere başlıca şu yollara başvuruldu: 1) Yeni tb vakası olup tedavisi doğrudan gözetim altında yapılanlarda tedavi başarısızlığı kararı alınması ve ilaç duyarlılık testinde bakteriyolojik olarak çok ilaca direnç (ÇİD) saptanması durumunda; 2) yeni tb vakası olup tedavisi doğrudan gözetim altında yapılmayanlarda, tedavi başarısızlığı durumunda sekiz aylık yeniden tedavi rejimi uygulanmasına rağmen kür sağlanamaması ve tedavi başlangıcındaki ilaç duyarlılık testinde bakteriyolojik olarak ÇİD görülmesi halinde; 3) nüks veya tedavi terkenden dönen vakalarda, sekiz aylık yeniden tedavi rejimi ile tedavi başarısızlığı ve bakteriyolojik olarak ÇİD tespit edilmesi durumunda, ÇİD-TB tedavi kararı alındı.[4] ÇİD-TB tanısı alana kadar geçen ortalama süre "hastalık yaşı" olarak adlandırıldı. ÇİD-TB tedavisine başlanmadan önce hastalar, tedavinin süresi, ilaçların kullanımı ve yan etkileri konusunda bilgilendirildi.

Bakteriyolojik ve radyolojik değerlendirme

Tanı ve takipte balgam mikroskopisi ve kültürü birlikte kullanıldı. Balgam mikroskopisi Ziehl-Neelsen tekniği ile, balgam kültürü ise Löwenstein-Jensen besiyeri ile değerlendirildi. Tüm balgam örnekleri merkezimiz laboratuvarında, %2 N-asetil-L-sistein, %3 NaOH, %1.47 trisodyum sitrat ile homojenize edilip, 3500 rpm/rcf 15 dakika santrifüj edildi. Para-nitrobenzoik (PNB) asit (500 mg/l) testi ile basil identifikasyonu yapıldı. İlaç duyarlılık testleri, tüm hastalarda Löwenstein-Jensen besiyerinde proporsiyon yöntemiyle uygulandı.[5] 1 µg/ml H, 40 µg/ml R ve 2 µg/ml E varlığında %1'in üzerinde, 8 µg/ml S varlığında ise >%10 fazla *M. tuberculosis complex* görülmesi, ilaca karşı direnç olarak kabul edildi. Yapılan ilaç duyarlılık testinde en az H ve R direncinin gösterilmesi, çok ilaca direnç olarak kabul edildi.

Yeni vakalarda ilaç direnci (Primer direnç) daha önce tb ilacı kullanmamış veya bir aydan kısa süre kullanmış vakalarda görülen ilaç direnci;

Tedavi almış vakalarda ilaç direnci (Sekonder direnç) daha önce en az bir ay veya daha uzun süreyle kullanmış olduğu tb ilacına karşı direnç saptanan vakalarda görülen ilaç direnci olarak tanımlandı.[6]

Radyolojik bulgulara göre ise hastalık, limited (sınırlı) ve ekstensif (yaygın) olarak sınıflandırıldı. Yaygın tutulum, kavite çapları toplamının en az 15 cm olması ya da akciğer alanının en az %75'ini kapsayan infiltratların bulunması olarak tanımlandı.[7]

Tedavi ve takip

Tedavide, ikinci sıra ilaçlardan genellikle bir aminoglikozid (amikasin-Am, kapreomisin-Cm), bir kinolon (ofloksasin-Ofx, siprofloksasin-Cfx), protionamid (Pto) ve sikloserin (Cs) kullanıldı; duyarlı olduğu düşünülen birinci sıra ilaçlardan pirazinamid (Z) ve etambutol (E) de mümkün olduğunca ÇİD-TB tedavisine dahil edildi. Eğer önceki tb tedavilerinde kinolon deriveleri veya Pto kullanılmışsa, ÇİD-TB rejiminde klofazimin (Cfz), para-aminosalisilik asit (PAS), tiosetazon (Th), amoksisilin-klavulanat ve kapreomisin (Cm) yer aldı.[2,8] Tedaviye 24 ay devam edildi, parenteral ilaçlar (aminoglikozidler) haftada beş gün, kültür negatifleşmesinden sonra en az üç ay süreyle uygulandı ve hastalar parenteral ilaç kullanım süresince hastanede yatırılarak takip edildi. Bütün hastaların tedavisi hastanede yattıkları süre içerisinde doğrudan gözetim altında yapıldı. Hastalar taburcu edildikten sonra ise, ilaç içirme sorumluluğu aile bireylerinden birine verilerek, ilaçların düzenli bir şekilde alınması sağlandı. Hastalar tedavi süresince her ay balgam yayması, balgam kültürü ve akciğer grafisi ile takip edildi. Yalnızca İstanbul dışında yaşayan hastalar taburcu olduktan sonra iki ayda bir kontrole çağrıldı. Hastalardan adresleri ve iki telefon numarası alındığından, kontrolde gecikme olduğunda kendilerine telefonla ulaşıldı. Tedavisi biten vakalar, çalışma süresi içerisinde, ilk yıl, 3., 6. ve 12. aylarda; daha sonra yılda bir, nüks açısından değerlendirildi.

Tedavi sırasında görülebilecek ilaç yan etkileri açısından hastalar bilgilendirildi ve yakın takip yapıldı. Semptomatik tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan ya da hayatı tehdit eden yan etki durumunda sorumlu olduğu düşünülen ilaç rejimden çıkarıldı. Tüm hastalara, aminoglikozidlere bağlı oluşabilecek ototoksisiteyi belirleyebilmek için tedavi başlangıcında odyometri testi yapıldı, tedavi sırasında da işitme ile ilgili problemleri olan hastalar için odyometri testi iki ayda bir tekrarlandı.

Tedavi sonuçları

Kür, 18 ay boyunca (birinci sıra ilaçların kullanılmadığı durumda 24 ay boyunca) tüm yayma ve kültürlerin basil negatif olması olarak tanımlandı. Tedavi sırasında sadece bir kültür pozitifliği saptanan ancak herhangi bir klinik kötüleşme bulgusunun eşlik etmediği durumlarda, takiben ard arda en az 3 kültür negatifliği olan hastalar da kür olarak kabul edildi. Tedavi başarısızlığı, 18 ya da 24 ay tedaviye rağmen yayma veya kültür pozitifliğinin devam etmesi, tedavi terki, hastanın herhangi bir dönemde tedaviyi bırakması; ölüm, tedavi devam ederken ölenler olarak tanımlandı.

Cerrahi

Cerrahi rezeksiyon, medikal tedaviye yardımcı tedavi olarak, en az iki ay ÇİD-TB tedavisi alan ve Iseman'ın kriterlerini sağlayan hastalarda düşünüldü. Iseman kriterleri, tedavi başarısızlığı veya relaps riski yüksek olan ilaç direnci varlığı, yeterli kardiopulmoner rezerv ile birlikte lokalize hastalık varlığı ve bronş güdüğünün çabuk iyileşmesini sağlayacak yeterli etkinlik^[9] idi. Preoperatif değerlendirme için, bilgisayarlı toraks tomografisi, spirometre, kantitatif perfüzyon sintigrafisi, arter kan gazı ve fiberoptik bronkoskopi incelemesi yapıldı.

Tedavi sonucunu etkileyen faktörler

Tedavi sonucu, DSÖ sınıflandırmasına uygun olarak, tedavi başarısı ve tedavi başarısızlığı şeklinde sınıflandırıldı.^[10] Bu iki grup, yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, yerleşim yeri (İstanbul içi/dışı), medeni durum gibi demografik özellikleri açısından ve ayrıca hastalık yaşı, ek hastalık, hastalığın radyolojik tutulumu, ilaç direnç türü (primer/sekonder), direnç bulunan ilaç sayısı, yan etki gelişimine bağlı olarak sorumlu ilacın kesilmesi durumu, hastanede yatış süresi, yayma ve kültür negativasyon süresi, yardımcı cerrahi tedavi gibi, tedavi sonucunu etkileme olasılığı bulunan faktörler açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS-PASS paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Vakalar

Çalışmada yer alan toplam 103 ÇİD-TB vakasının %78.6'sı erkek (n=81), %21.4'ü kadın (n=22); yaş ortalaması 40.50 ± 13.50 (14-72) idi. Hepsi HIV(-) vakalardı, %78.6'sı (n=81) ilköğretim düzeyinde eğitime sahip, %16.5'i (n=17) lise mezunu ve %3.9'u (n=4) üniversite mezunuydu, 1 vaka okur-yazar değildi. Vakaların %45.6'sı (n=47) İstanbul dışında yaşıyordu; %81.6'sı (n=84) evliydi. Hastaların %14.6'sında (n=15) ailede tb öyküsü; 10 hastanın (%9.7) ailesinde ise ÇİD-TB öyküsü vardı. Yüzde 28.8'inde (n=29) ek hastalık bulunuyordu; en sık eşlik eden hastalıklar diabetes mellitus (%16.5) ve KOAH (%5.8) idi. Radyolojik bulgulara göre hastalık, %21.4'ünde (n=22) yaygın olarak sınıflandırıldı. Vakaların %61.2'sinde (n=63) lezyonlar çift taraflıydı, %96.1'inde (n=99) kavite mevcuttu. Hastalarımızın %39.8'ini (n=41) primer ÇİD-TB, %60.2'sini (n=62) sekonder ÇİD-TB vakaları oluşturmaktaydı (TABLO I). Hastalık yaşı ortalaması, 6.8 ± 7.2 (1-32) yıl olarak saptandı. ÇİD-TB vakalarımızın daha önceki tb tedavilerinde kullanılan ortalama ilaç sayısı 4.8 ± 1.2 (4-13) idi. Başlangıç ilaç duyarlılık testlerinde ortalama 3.1 ± 0.9 (2-5) ilaca karşı direnç saptandı.

Tablo I. Vakaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri

	N	%
<i>Cinsiyet</i>		
Kadın	22	21.4
Erkek	81	78.6
<i>Eğitim durumu</i>		
Okur-yazar değil	1	0.9
İlköğretim	81	78.6
Lise	17	16.5
Üniversite	4	3.9
<i>Yaşadığı yer</i>		
İstanbul içi	66	54.4
İstanbul dışı	47	45.6
<i>Medeni durum</i>		
Evli	84	81.6
Bekâr	19	18.4
<i>Ailede tb öyküsü</i>		
Var	15	14.6
Yok	88	85.4
<i>Ailede ÇİD-TB öyküsü</i>		
Var	10	9.7
Yok	93	90.3
<i>Ek hastalık</i>		
Diabetes mellitus	17	16.5
KOAH	6	5.8
Anemi	2	1.9
Kronik böbrek yetmezliği	1	0.9
Kronik aktif hepatit	1	0.9
Epilepsi	1	0.9
Romatizmal ateş	1	0.9
<i>Radyolojik tutulum</i>		
Yaygın	22	21.4
Sınırlı	81	78.6
<i>Kavite</i>		
Var	99	96.1
Yok	4	3.9
<i>Direnç durumu</i>		
Primer ÇİD	41	39.8
Sekonder ÇİD	62	60.2

Tedavi ve takip

ÇİD-TB tedavisinde ortalama 5.0 ± 0.4 (2-7) ilaç kullanıldı, %97'sinin (n=100) tedavisinde bir enjektabl ilaç bulunuyordu ve en sık (%87.4) kullanılan enjektabl ilaç amikasin idi. Vakalarımızın %98.1'inin (n=101) tedavisinde bir kinolon kullanıldı ve en sık kullanılan kinolon ofloksasin idi (%83.5). Tedavide kullanılan diğer ilaçların dağılımı TABLO II'de görülmektedir.

Vakalarımızın hastanede kalış süresi, ortalama 193.9 ± 103.6 (7-830) gün olarak saptandı. Ortalama 2.5 ± 2.4 (1-16)

Tablo II. ÇİD-TB tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	n	%	Doz
Kinolon	101	98.1	600-800 mg/gün
Sikloserin	101	98.1	750-1000 mg/gün
Aminosalisilik asit	101	98.1	12 g/gün
Aminoglikozid	100	97.1	15 mg/kg (mx 1 g/gün)
Protionamid	100	97.1	750-1000 mg/gün
Tiasetazon	8	7.8	300 mg/gün
Klofazimin	5	4.9	300 mg/gün
Klaritromisin	2	1.9	1000 mg/gün
Amoksisilin-Klavunat	2	1.9	2-4 g/gün
Rifabutin	1	1.0	300 mg/gün

ay sonra balgamda basil konversiyonu sağlandı. Otuz dokuz vakada (%37.9) tedavi sırasında ilaç yan etkisi görüldü. Yan etkiler, ortalama 1.1±2.4 (0-15) ay sonra ortaya çıktı. En sık görülen yan etki, PAS'a bağlı gastrointestinal sisteme (GİS) ait yan etkilerdi (n=15). İlaç yan etkisi saptanan 39 vakanın 25'inde (%64) semptomatik tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan etki nedeniyle sorumlu ilaç kesildi. TABLO III'te ilaç yan etki sıklığı dağılımı görülmektedir.

Çalışma süresi içerisinde, 82 vaka nüks açısından izlendi. Yirmi bir hasta (%20.4) 4 yıl, 23 hasta (%22.3) 3 yıl, 26 hasta (%25.2) 2 yıl, 12 hasta (%11.7) 1 yıl takip edildi. Takip edildikleri süre sırasında, vakaların hiçbirinde nüks görülmüdü.

Tedavi sonuçları

Yüz üç ÇİD-TB vakasının %86.4'ünde (n= 89) kür sağlandı; %3.9'u (n=4) tedavi başarısızlığı ile sonuçlandı; %1.9'u (n=2) tedaviyi terk etti (TABLO III). Vakaların %7.8'i (n=8) tedavi sırasında kaybedildi; ölümlerden birinin tüberküloza bağlı (solunum yetmezliği) geliştiği, üçünün tb dışı nedenlerden (diyabetik koma, miyokard enfarktüsü, kardiyak arrest)

Tablo III. Vakaların tedavi sonuçları ve tedavi sırasında gelişen ilaç yan etki sıklığı

	n	%
İlaç yan etkisi		
GİS yan etkileri	15	14.6
Ototoksisite	11	10.7
SSS yan etkileri	10	9.7
Cilt reaksiyonları	3	2.9
<i>Toplam</i>	39	37.9
Tedavi sonuçları		
Kür	89	86.4
Tedavi başarısızlığı	4	3.9
Tedavi terki	2	1.9
Ölüm	8	7.8

olduğu biliniyordu. Taburculuk sonrası gelişen diğer dört ölümün nedeni belirlenemedi.

Cerrahi

Medikal tedaviye ek olarak, vakaların %19.4'üne (n=20) yardımcı cerrahi tedavi uygulandı. Altı vakada sağ üst lobektomi, 4 hastada sol üst lobektomi, 6 hastada sağ pnömonektomi ve 4 hastada ise sol pnömonektomi yapıldı.

Tedavi sonucunu etkileyen faktörler

Tedavi sonucuna göre tedavi başarısı ve başarısızlığı olarak sınıflandırılan iki grup arasında, cinsiyet, öğrenim durumu, yerleşim yeri (İstanbul içi/dışı), medeni durum gibi demografik özelliklere göre fark saptanmadı. Ayrıca iki grup arasında hastalık yaşı, ek hastalık varlığı, dirençli ilaç sayısı, yan etki gelişimine bağlı olarak sorumlu ilacın kesilmesi durumu, hastanede yatış süresi, yayma ve kültürde basil konversiyon süresi, yardımcı cerrahi tedavi uygulanması gibi diğer faktörler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak, tedavi başarısızlığı grubunda, hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu, sekonder ÇİD-TB ve radyolojik olarak yaygın hastalık durumu sıklığının daha fazla olduğu görüldü, fark istatistiksel olarak anlamlıydı (TABLO IV ve V).

TARTIŞMA

Tüberküloz tedavisine uyumsuzluk, yetersiz ve uygunsuz tedavi yaklaşımları, tedavinin direkt gözetim altında yapılması ve hastaların düşük sosyoekonomik durumu, tedavi sonucunu olumsuz etkileyen ve ilaç direnç gelişimine neden olan faktörlerdir.[11,12] ÇİD-TB, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir hastalıktır; tedavisi uzun süreli, pahalı ve ilaç toksisitesi nedeniyle zordur.[3,13] Ancak dünyada ve ülkemizde yapılan birçok çalışmada, oldukça başarılı tedavi sonuçları bildirilmektedir.[7,14,15] Tedavi başarısı için tedavi uyumunun öncelikli olduğu bilinmektedir.[13] Hastanede yatış süresince hastalarımızın ilaçları direkt gözetim altında verilmiş, hastaneden çıktıktan sonraki dönemde de aile üyelerinden biri tedavinin devamından sorumlu tutulmuştur. Çok sa-

Tablo IV. Tedavi sonucunu etkileyen faktörlerin istatistiksel analizi

		Tedavi başarısı		Tedavi başarısızlığı		
<i>Cinsiyet</i>	Kadın	20	%22.5	2	%14.3	χ^2 :0.483
	Erkek	69	%77.5	12	%85.7	p=0.487
<i>Öğrenim durumu</i>	Okur-yazar değil	1	%1.1		%0.0	
	İlkokul	68	%76.4	11	%78.6	
	Ortaokul	1	%1.1	1	%7.1	
	Lise	15	%16.9	2	%14.3	χ^2 : 3.09
	Üniversite	4	%4.5		%0.0	p=0.541
<i>İstanbul'da yaşama</i>	İstanbul içi	47	%52.8	9	%64.3	χ^2 : 0.642
	İstanbul dışı	42	%47.2	5	%35.7	p=0.423
<i>Medeni durum</i>	Bekâr	16	%18.0	3	%21.4	χ^2 : 0.096
	Evli	73	%82.0	11	%78.6	p=0.757
<i>Ek hastalık</i>	Yok	64	%71.9	10	%71.4	χ^2 : 0.001
	Var	25	%28.00	4	%28.50	p=0.970
<i>İlaç direnç şekli</i>	Primer ÇİD	39	%43.8	2	%14.3	χ^2 : 4.4
	Sekonder ÇİD	50	%56.2	12	%85.7	p=0.036
<i>Radyolojik tutulum</i>	Sınırlı	74	%83.1	7	%50.0	χ^2 : 7.91
	Yaygın	15	%16.9	7	%50.0	p=0.005
<i>İlaç kesilmesi</i>	Yok	70	%78.7	8	%57.1	χ^2 : 3.04
	Var	19	%21.3	6	%42.9	p=0.081
<i>Cerrahi uygulama</i>	Yok	72	%80.9	12	%85.7	χ^2 : 0.186
	Var	17	%19.1	2	%14.3	p=0.666

yıda ve ciddi yan etkileri olan ilaçların uzun süre kullanımının tedaviye uyumu azaltması nedeniyle, hasta ve ailesi tedaviye uyumun önemi konusunda bilgilendirilmiştir. Taburculuk sonrası ve tedavi süresince, İstanbul'da yaşayan hastalar (%54.4) ile her ay, İstanbul dışında yaşayan hastalarla iki ayda bir görüşülmüş; randevu tarihinde aksama olması durumunda hastalara telefonla ulaşılmıştır. Hastanın tedavi ve kontrolleri tek merkezden ve aynı ekiple yönetilmiş, hastanın güveni ve tedaviye tam uyumu sağlanmaya çalışılmıştır. Vakalarımızın ikisi tedaviyi terk etmiş, %86.4'ünde kür sağlanmıştır.

ÇİD-TB tedavisinde hastanın daha önce hiç kullanmamış olduğu en az üç yeni ilacın (ikinci sıra tb ilaçlarından) yer al-

ması, tedavi rejimine enjektabl bir ilaç ve florokinolon grubu bir ilacın dahil edilmesi, tedavi süresinin en az 18-24 ay olması önerilmektedir.[16-18] Çalışmamızda ÇİD-TB tedavisinde ortalama 5.0±0.4 (2-7) ilaç kullanılmıştır. Literatürle benzer şekilde [14,19,20], çalışmamızda da tedavi başarısı ve tedavi başarısızlığı, grupları arasında, tedavide kullanılan ilaç sayısı bakımından anlamlı fark saptanmamıştır.

ÇİD-TB tedavisinde tolere edilmesi oldukça güç ve sık yan etkileri olan ilaçlar kullanılmaktadır. Vakalarımızın %37.9'unda tedaviye bağlı yan etki görülürken; Goble'nin çalışmasında hastaların %30'unda, Yew'in ve Tahaoğlu'nun çalışmasında da hastaların %39'unda yan etki geliştiği ve amikasinin en sık yan etkiye yol açan ilaç olduğu bildirilmekte-

Tablo V. Tedavi sonucunu etkileyen faktörlerin istatistiksel analizi

	Tedavi başarısı	Tedavi Başarısızlığı	t	p
Yaş (yıl)	39.3±13.0	47.5±14.3	-2.15	0.034
Hastanede yatış süresi (gün)	197.6±107.8	171±69.9	0.89	0.375
Hastalık yaşı (yıl)	6.4±7.1	9±7.7	-1.22	0.225
Dirençli ilaç sayısı	3.1±0.8	3±1.0	0.60	0.549
Basil negatifleşme zamanı (ay)	2.4±2.4	4.1±2.6	-1.95	0.054

dir.[7,14,20] Çalışmamızda en sık PAS'a bağlı gastrointestinal sistem yan etkileri görülmüştür. İlaç yan etkisi saptanan vakaların %64'ünde, sorumlu ilaç tedaviden çıkarılmıştır.

ÇİD-TB'nin esas tedavisi medikal tedavidir, ama basil negatif hastalarda relapsları önleme, basil pozitif hastalarda ise basil yükünü azaltma amacıyla adjuvan tedavi olarak rezeksiyonel cerrahi önerilmektedir.[21] Çalışmamızda, tedavi başarısı sağlanan ve sağlanamayan gruplar arasında, yardımcı cerrahi tedavi uygulanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak literatürde, tedavi sonucunu olumlu etkilediğini bildiren çalışmalar mevcuttur.[14,22,23]

Çalışmamızın tedavi başarısızlığı grubunda, hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. Tahaoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ileri yaşın, başarısız tedavi sonucuyla ilişkili olduğu[15]; Kim ve arkadaşlarının çalışmasında ÇİD-TB tedavisinde genç yaşın tedavi başarısını artırdığı gösterilmiştir.[24] Yaşlanmanın bu etkisi, pulmoner tüberkülozda konakçı savunmasında önemli etkisi olan makrofaj fonksiyonlarında azalma durumuna atfedilebilir.[25]

ÇİD-TB vakalarında hastalığın yaygınlığını, lokalizasyonunu, kavite varlığını ve ortaya çıkabilecek komplikasyonları takip etmek için radyolojiden yararlanır. Goble'nin çalışmasında vakaların %84'ünde en az bir kavitenin eşlik ettiği, çift taraflı, yaygın lezyonlar saptanmıştır.[7] Tahaoğlu'nun serisinde vakaların %40'ında yaygın hastalık olup %96 vakada da en az bir kavite görülmüş; ancak radyolojik olarak hastalığın yaygın veya sınırlı olmasının tedavi sonucuna anlamlı bir etkisi olmadığı belirtilmiştir.[14] Yew ve arkadaşlarının çalışmasında kavite varlığının tedavi sonucunu olumsuz etkilediği bildirilmiştir.[20] Çalışmamızın tedavi başarısızlığı grubunda, radyolojik olarak yaygın hastalık durumu sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, tedavi başarısını etkileyen faktörlerin bilinmesi ve bu konuda çalışmaların artırılması ÇİD-TB gibi müdahalesi zor bir hastalık grubunda başarı sağlanması için ek yarar sağlayacaktır. Ancak çalışmamızda görülmüştür ki, tedavi yöntemi açısından, ÇİD-TB vakalarının tek merkezden yönetilmesi ve direkt gözetim olanağı sağlanmadığı durumlarda indirekt gözetim altında tedavinin uygulanması, sıkı takip olanağı ve etkin yan etki kontrolü sağlamakta, tedavi uyumu ve başarısını artırmaktadır.

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;329:784-791.
4. Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. World Health Organisation, Geneva, 1997.

5. Canetti G, Fox W, Khomenko A, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull World Health Organ* 1969;41:21-43.
6. 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).
7. 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.
8. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:RR-7.
9. Iseman MD, Madsen L, Goble M, Pomerantz M. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:623-625.
10. Farmer P, Kim JY, Mitnick CD, Becerra M. Protocol for the implementation of individualized treatment regimens for multidrug resistant tuberculosis in resource poor settings. In: Espinal MA, ed. Multidrug resistant tuberculosis (MDR TB): Basis for development of an evidence-based case-management strategy for MDR TB within the WHO's DOTS strategy. World Health Organization, Geneva. 1999: Part 5 (Report no. WHO/TB/99.260).
11. Sharma SK, Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis. *Chest* 2006;130:261-272.
12. Telenti A. Genetics of drug resistance in tuberculosis. *Clin Chest Med* 1997;18:55-64.
13. Espinal M. The global situation of MDR-TB. *Tuberculosis* 2003; 83:44-51.
14. Tahaoğlu K, Törün T, Sevim T. The treatment of multidrug resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 2001;345:170-174.
15. Karagöz T, Yazıcıoğlu M.Ö, Pazarlı P, ve ark. Çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarımızın tedavi sonuçları ve tedavi sonucunu etkileyen faktörler. *Tüb Toraks-kabul*
16. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005;25:928-936.
17. Caminero JA. Treatment of multidrug resistant tuberculosis: Evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10: 829-837.
18. Farmer P, Furin J, Bayona J. Management of MDR-TB in resource-poor countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:643-645.
19. Mitnick C, Bayona J, Palacios RN, et al. Community based therapy for multidrug resistant tuberculosis in Lima-Peru. *N Engl J Med* 2003;348:119-128.
20. Yew WW, Chan CK, Chau CH, et al. Outcome of patients with multidrug resistant tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin containing regimens. *Chest* 2000;117: 744-751.
21. Halezeroğlu S. Postgraduate Course ERS Glasgow 2004: Surgical approach to multiresistant cavitary mycobacteriosis. *Breathe* 2005;1:237-241.
22. Kır A, Tahaoğlu K, Okur E, Hatipoğlu T. Role of surgery in multidrug resistant tuberculosis: Results of 27 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:531-534.
23. 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.
24. 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;5:1129-1136.
25. Meyer KC. Aging. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:433-439.