

Kronik Rezistan Akciğer Tüberkülozlu Olgularda Antibiyogram Sonuçlarına Göre Düzenlenen Spesifik Tedavinin Değerlendirilmesi

Emel Çağlar, Arman Poluman, Güngör Çamsarı, Sezai Öztürk,
Metin Görgüner, Recep Dodurgalı, Orhan İlker

Özet: Kronik rezistan akciğer tüberkülozlu olgularda spesifik tedavinin düzenlenmesi ve tedavi ile bakteriyolojik, klinik, radyolojik yanıt sağlanmasında güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu çalışmada, bakteriyolojik, klinik ve radyolojik olarak kronik rezistan akciğer tüberkülozu olduğu iyi belirlenen ve düzenli olarak izlenebilen 10 olgudaki antibiyogram sonuçlarına göre düzenlenmiş tüberküloz tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Olguların tümünün balgam kültürlerinde de *Mycobacterium tuberculosis* üremiştir ve radyolojik olarak çok ileri derecede yaygın kaviteli akciğer lezyonları mevcuttur. Olgularımızın dokuzunda RMP, PAS, MPZ'e, altısında ETA'ya direnç mevcut iken INH ve SM'e direnç azdır. Antibiyogram sonuçlarına göre herbir olguya ayrı ayrı düzenlenen kombine tüberküloz tedavisi ile birinci yıl sonunda olguların tümünde radyolojik regresyon gözlenirken üç olgu dışında bakteriyolojik negatiflik de sağlanmıştır. Bu çalışmaya göre kronik rezistan akciğer tüberkülozunda antibiyogram sonuçlarına göre düzenlenen, hasta-hekim ilişkisinin iyi sağlanabildiği durumda uygulanan tedavi ile olgularda tedavi başarısının yüksek olduğu ve olguların yeniden topluma kazandırılacağı kanısına varılmıştır.

Summary: *The Evaluation of Specific Treatment Planned According to Antibigram Results in Chronic Resistant Pulmonary Tuberculosis:* Some difficulties are confronted in planning of specific treatment and in response to treatment by bacteriological, clinical and radiological in chronic resistant pulmonary tuberculosis which were well defined by radiologically, bacteriologically and clinically whose were regularly observed, the efficacy of antituberculous treatment planned according to the results of antibiograms were investigated. In sputum cultures of all cases *M. tuberculosis* were found and radiologically very advanced, diffuse pulmonary lesions with cavities were present. Resistance was present to RMP, PAS, MPZ in nine cases, to ETA in six cases, but to INH and SM was rare. Different combined antituberculous treatment regimes were planned for each case separately according to the antibiogram results and at the end of the first year, radiological regression were observed in all cases and bacteriological negativity were reached except three cases. In the state of chronic resistant pulmonary tuberculosis with the treatment planned according to the antibiogram results in which were built good correlation between patient and physician, this study was evidenced that the treatment was successful and the cases could be regained to the society again.

Giriş

Akciğer tüberkülozlu olgularda spesifik antibakteriyel tedaviye karşı kronik (sekonder) rezistans oluşumu bu olguların gerek tedavisinde gerekse tüberküloz epidemiyolojisinde ülkemizde halen oldukça önemli bir problem olmaktadır. Tüberkülozda primer (inisiyal) rezistans önceden hiç tedavi edilmemiş hastaların balgamından üretilen bakterilerin antibakteriyellere karşı gösterdikleri dirençtir. Bu olgularda tedavi esasında rezistans suşlar meydana gelirse bunlara da sekonder rezistans denmektedir. Sekonder rezistansın oluşumu ya sıklıkla gözlemlendiği gibi olguların tedaviyi düzenli şekilde uygulamamalarından ya da uygun düzenlenmemiş tedavi rejimlerinden veya her iki durumdan ileri gelmektedir. Bu nedenle sekonder rezistan akciğer tüberkülozlu olgu sayısı artarken ayrıca bu olgulardan yayılacak enfeksiyonlarda mutant bakterilerce oluşturulacak primer rezistan tüberküloz olgularının sayısında artış olacaktır (13).

Bu çalışmada bakteriyolojik klinik ve radyolojik olarak kronik rezistan akciğer tüberkülozlu olduğu iyi belirlenen ve düzenli olarak izlenebilen 10 olgudaki antibiyogram sonuçlarına göre düzenlenmiş tüberküloz tedavisinin etkinliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Olgular: Olguların tümü erkek olup yaşları 23-51 arasında ve yaş ortalaması 38 idi. Olguların akciğer tüberkülozu anamnezi 2-25 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 13,4 yıldır.

Tüm olgularda rutin klinik muayene, rutin biyokimik ve hematolojik tetkikler yapıldı. Her bir olguya rutin PA akciğer radyografisi çekildi. Bazılarına lezyonların daha iyi deskripsiyonu için tomografi yapıldı. Olgularımızın hiçbirinde akciğer tüberkülozu dışında herhangi bir akciğer hastalığı ya da sistemik hastalık saptanmamıştır.

Tüm olgularda balgam materyalinin bakteriyolojik muayeneleri için direkt ve homojenizasyon yöntemleri ile Ziehl-Neelsen metodu kullanılarak *Mycobacterium tuberculosis*'in varlığı araştırıldı. Ayrıca tüm olgulara spesifik kültür (Löwenstein-Jensen) yaptırılarak bakterinin üremesi incelendi.

Rezistans testi: Tüm olgularda rezistans deneyi için üreyen popülasyonlara proporsiyon yöntemi ile tesbit yapıldı (4) (Tablo 1).

Bakterilerin üremelerinin varlığı, en yüksek konsantrasyonlardaki üreme, o ilaca karşı rezistans kabul edilmiştir.

Tüm olgularda antibiyogram sonuçları gelene kadar, ya olguların daha önce kullanmadığını belirlediğimiz ilaçlarla düzenlenen kombine tedaviye ya da böyle anamnezi olmayan olgularda yani taze akciğer tüberkülozlu olgularda uyguladığımız kombine tüberküloz tedavisine başlandı.

Tüm olguların klinik, radyolojik ve bakteriyolojik izlemeleri ortalama 1-2 aylık sürelerle tekrarlanmış ve *M. tuber-*

Tablo 1. Olgulardaki rezistans deneyi konsantrasyonları
(Rakamlar µgr/cm³tür)

INH	5	25	100
RMP	10	50	250
SM	25	75	250
MPZ	2,5	10	50
EMB	50	150	250
ETA	50	150	250
PAS	2,5	10	50
OFLOXACIN	10	50	200

culosis pozitif bulunması halinde de kültürleri ve rezistans deneyleri tekrarlanmış olup toplam izleme süresi 8-12 aya ulaşmıştır, olgular izlenmeye devam edilmektedir.

BULGULAR: Olguların tümünün balgam kültüründe M. tuberculosis üremiştir ve radyolojik olarak da çok ileri derecede yaygın kaviteli akciğer lezyonları mevcuttur.

Tüm olgularda antibiyotik rezistans deneyi sonuçlarına göre düzenlenen spesifik antibakteriyel tedavi sonrası üç olgu dışında tümünde 8-12 ay süreli tedavi sonuçlarına göre bakteriolojik regresyon elde edilmiştir. Olgularımıza ait bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir.

Bulgularımıza göre tedavinin başlangıcında olgularımızın dokuzunda RMP, MPZ, PAS'e, altısında ETA'e, iki-

sinde INH'e, birer olguda da EMB ve SM'e rezistans saptanmış olup, antibiogramda bakterilerin duyarlı oldukları antibiyotiklerle düzenlenmiş ilaç rejimleriyle uygulanan tedaviler ve sonuçları da tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA: Kronik rezistan akciğer tüberkülozlu olgularda spesifik tedavinin düzenlenmesi ve tedavi ile bakteriyo-olojik, klinik ve radyolojik yanıt sağlanmasında güçlüklerle karşılaşmaktadır. Ayrıca gene bu olgulardan yayılacak enfeksiyonlarla mutant bakterilerce oluşturulacak primer rezistan olgu sayısında artış gözlenecektir ki, bu da ülkemizde tüberküloz prevalansının hala yüksek olduğu göz önünde tutulduğunda, epidemiyolojik açıdan önemli bir sağlık problemi teşkil edecektir (1). Kronik rezistan akciğer tüberkülozunda uygulanan spesifik antibakteriyel ilaç tedavi rejimlerine karşı bakterilerce oluşturulan rezistansın araştırılmasına yönelik çalışmalar gerek ülkemizde gerekse diğer ülkelerde bu ilaçların tedavi sahasına girmelerinin hemen ardından başlamış, son üç dekatta ilaçlara karşı farklı sonuçlar bildirilmiştir (10, 6, 3). Özetle bu araştırmaların çoğunda RMP'e karşı rezistansın daha erken ve daha sık oranda olduğu bildirilirken diğerlerinden SM ve INH'a orta derecede, daha az oranda da MPZ, EMB, ETA, PAS'a karşı bulunmuştur. Bu çalışmalardaki gözlemlerde bakterilerin bu olgularda birden çok ilaca karşı direnç gösterdiği de sıklıkla belirlenmiştir.

Bakterilerin genetik özellikleri incelendiğinde her bir ilaca karşı direnç oluşabildiği örneğin, isoniazide direnç

Tablo 2. Olgulara ait klinik, bakteriolojik, radyolojik özellikler ve tedavi izlemeleri

Hasta No	Ad Soyad	Yaş	Hastalık Süresi	Radyoloji Görünüm	ARB Girişte D T K	ARB Kontrol D K T	Antibiogram Dirençliler	Tedavi Rejimi	Tedavi Süresi
1	Y. Ö.	51	20 yıl	Solda kaviteli bilateral inf.	+ + +	7. ay - - -	SM, EMB	INH+RMP+MPZ ETA	12 ay
2	A. O.	25	2 yıl	Sağda kaviteli	- + +	12. ay - - -	RMP, MPZ ETA, PAS	INH+SM+EMB OFLOXACIN	12 ay
3	V. K.	43	25 yıl	Bilateral kaviteli	+ + +	6. ay - - -	RMP, MPZ ETA, PAS	INH+SM+EMB OFLOXACIN	11 ay
4	K. T.	43	10 yıl	Bilateral kaviteli	+ + +	9. ay - - +	RMP, MPZ PAS	INH+EMB+ETA OFLOXACIN	10 ay
5	P. Z.	41	6 yıl	Bilateral kaviteli	+ + +	11. ay - - +	RMP, MPZ PAS	INH+SM+EB+ETA OFLOXACIN	11 ay
6	B. A.	47	14 yıl	Sağda kaviteli	+ + +	6. ay + + -	RMP, MPZ ETA, PAS	INH+SM+EMB OFLOXACIN	8 ay
7	A. T.	41	20 yıl	Solda kaviteli	- - +	6. ay - - -	INH, RMP MPZ, PAS ETA	INH+SM+EMB OFLOXACIN	9 ay
8	M. H.	35	16 yıl	Bilateral kaviteli	+ + +	10. ay - - -	RMP, MPZ ETA, PAS	INH+SM+EMB OFLOXACIN	10 ay
9	İ. Y.	23	10 yıl	Bilateral kaviteli	+ + +	7. ay - - -	RMP, MPZ ETA, PAS	INH+SM+EMB OFLOXACIN	9 ay
10	Ş. B.	32	10 yıl	Solda kaviteli	+ + +	+ + + 12. ay	INH, RMP MPZ, PAS	INH+EMB+ETA-CYC	12 ay
Ort.		38	13,4						

transport mekanizması ile ilgili olduğundan dimetil sulfoksit gibi hücre duvarı permeabilitesini değiştiren bir madde varlığında dirençli suş isoniazide (INH) duyarlı hale geçebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle invitro rezistans görülse bile tüm tedavi rejimlerinde INH vazgeçilmez bir ilaçtır. Olgularımızdan olgu yedi ve on INH rezistansı invitro gözlenmekle beraber bu gerekçelerden ötürü INH, tedavi rejimlerinde sürdürülmüştür (7). Ayrıca INH bakterilerin aktif metabolik faaliyet gösterdikleri, hücre dışında kavite ve eksüdatif lezyonlarda bol miktarda bulunduğu dönemde oldukça etkin olmakta, oysa ki rifampisin (RMP) bakterilerin yarı uyukulu, metabolik faaliyetlerinin azaldığı nötr ortamlarda ve kapalı kazeöz lezyonlarda etkin olmakta ancak dorman durumda etkisiz kalmaktadır (11, 12). Ayrıca RMP'e karşı rezistansın intermittant (haftada iki kez, 600 mgr/günlük) uygulamalarında daha sık gözlemlendiği de bildirilmektedir (2). Düzensiz tedavide bu nedenlerden dolayı RMP'e karşı direnç kısa sürede sıklıkla oluşacaktır. Streptomycin (SM) direncine yol açan mutasyon mikobakterilerin 30 Stribozom alt ünitesinde bir proteinde değişiklik yapar ve streptomisin ribozomlara bağlanamaz. Pirazinamid direncinde ise pirazinamidi (MPZ) etkili madde olan pirazinoik aside çeviren pirazinamidaz enzimini bir mutasyonla kaybeden *M. tuberculosis* suşları da pirazinamide dirençli hale geçer (5).

Olgulara ait bulgularımızı incelediğimizde, dokuz olguda (birinci olgu hariç), RMP'e, MPZ'e, PAS'a, altı olgumuzda (olgu iki, üç, altı, yedi, sekiz ve dokuzuncu olgular) ETA'e, iki olgumuzda (yedi ve onuncu olgular) INH'a, bir olgumuzda (birinci olgu) EMB'e ve aynı zamanda da SM'e direnç mevcuttu. Olgularımızın hiçbirinde tek ilaca karşı direnç gözlenmemiştir. İki ilaca karşı direnç yalnızca tek olguda bulundu (birinci olgu) üç ilaca karşı direnç iki olgumuzda (dördüncü ve beşinci olgular) dört ilaca karşı direnç altı olgumuzda (ikinci, üçüncü, altıncı, sekizinci, dokuzuncu ve onuncu olgular) beş ilaca direnç ise bir olgumuzda (yedinci olgu) tesbit edilmiştir (Tablo 2).

Olgularımızın tedavilerinde rezistans sonuçlarına göre her bir olguya ayrı ayrı düzenlenen kombine ilaç rejimlerinde olguların duyarlı olduğu ilaçlarla oluşturduğumuz tedavi rejimleri her iki ayda bir tekrarlanan rezistans deneyleri ile izlenerek toplam 8-12 aylık sürede tedavi ile olguların yedisinde klinik, bakteriolojik ve radyolojik regresyon sağlanmış olup bakteriolojik iyileşme sağlanmayan üç olguda da (dördüncü, beşinci, onuncu olgular) tedavi sürdürülmektedir. Bakteriolojik iyileşme üç olgumuzda (üçüncü, altıncı, yedinci olgular) tedavinin altıncı ayında, iki olgumuzda (birinci ve dokuzuncu olgular) tedavinin yedinci ayında, bir olguda (sekizinci olgu) tedavinin 10'cu ayında, bir olgumuzda da (ikinci olgu) tedavinin 12'ci ayında saptanmıştır.

Olgularımızın tedavisinde isoniazid (INH), rifampicine (RMP), marphozinamide (MPZ), streptomycine (SM), ethionamide (ETA) gibi bakterisit ilaçlar ve etambutol (EMB),

cycloserine (CYC) gibi bakteristatik ilaçlar kullanıldı. Bazı olgularda da (olgu iki, tedaviye eklendi. Son yıllarda özellikle kronik rezistan akciğer tüberkülozlu olgularda ofloxacinin etkin olduğu ve ortalama 6-8 aylık kullanımda bakteriolojik negatiflik sağlamada etkinliği bildirilmektedir (8, 9). Olgularımızdaki tedavi rejimlerine ait tüm bu özellikler topluca Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak kronik rezistan akciğer tüberkülozunda antitibiogram sonuçlarına göre düzenlenen, hasta-hekim ilişkisinin iyi sağlanabildiği durumda uygulanan tedavi ile olgulardan tedavi başarısının yüksek olduğu ve bu olguların yeniden topluma kazandırılabilmesi kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

- 1- Akkaynak S: "Tüberküloz" kitabında s 184-188, Ayyıldız Matbaası, Ankara (1986).
- 2- Akkaynak S: "Tüberküloz" kitabında s 203, Ayyıldız Matbaası, Ankara (1986)
- 3- Barnes F P: The influence of epidemiologic factors on drug resistance rates in tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 136: 325-328 (1987).
- 4- Canetti C S, Froman J H, Grosset P, Hauduroy M, Langerova H T, Mahler G, Meissner D A, Mitchison and Sula L: Mycobacteria laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull WHO* 29: 565-578 (1968).
- 5- Grange J M: The genetics of mycobacteria and mycobacteriophages, "The Biology of the Mycobacteria. VI I: Physiology, Identification and Classification (Eds: C Ratledge, J Stanford)" kitabında s. 309, Academic Press, London - New York (1982).
- 6- Pormerod L, Harrison J M, Wright P A: Drug resistance in mycobacterium tuberculosis a survey over 25 years in Black burn, *Thorax* 41: 946-950 (1986).
- 7- Töreci K: "Tüberküloz" Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No: 8, XXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi s 19-30, Sivas (1986).
- 8- Tsukamura M: In vitro antituberculosis activity of a new antibacterial substance ofloxacin (DL 8280), *Am Rev Respir Dis* 131: 348-351 (1985).
- 9- Tsukamura M, Nakamura E, Yoshii S and Amano H: Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DI 8280) on pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 131: 352-356 (1985).
- 10- Vidinel İ, Çolpan N: Solunum cilt 2 nolu kitap s 430, Bayrak Matbaacılık, İstanbul (1986).
- 11- White R J, Lancini G C, Silvestri L G: Mechanism of action of rifampicin on *Mycobacterium smegmatis*, *J bacteriol* 103: 737 (1971).
- 12- Winder F G: Mode of action of the antimycobacterial agents and associated aspects of the molecular biology of the mycobacteria, "The Biology of the Mycobacteria. Vol 1: Physiology, Identification and Classification (Eds: C Ratledge, J Stanford)" kitabında s 353, Academic Press, London - New York (1982).
- 13- Zierski M: Prospects of retreatment of chronic resistant pulmonary tuberculosis patients, A critical review. *Lung* 154: 91-102 (1977).