

Doğu Karadeniz Bölgesinde Tüberküloz İlaçlarına Direnç Durumu

Orhan Arseven¹, Haluk Eraksoy², Yusuf Uzun³, Cengiz Sepkin³, Ahmet Kalaycıoğlu³, Mehmet Özmenoğlu³, O. Bölükbaşı³

Özet: Doğu Karadeniz Bölgesi, ülkemizde tüberküloz prevalansı bakımından Güney Doğu Anadolu Bölgemizden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Tüberküloz ilaçlarına karşı gelişen direnç sorununun belirlenmesine yönelik bu retrospektif çalışmanın ilk bölümünde; Giresun, Trabzon, Gümüşhane, Rize ve Artvin illerini kapsayan bölgede yer alan iki göğüs hastalıkları hastanesi ve 10 verem savaş dispanserine ait balgamların kültür ve antibiyogram sonuçları, Trabzon Merkez Verem Savaş Dispanseri kayıtlarından incelendi. 1985-1990 yılları arası balgam kültürü pozitif olan 1388 hastada ilaç direnci araştırıldı. Bu olguların 563'ünde (% 40.6) izoniazid (INH), rifampisin (RIF), streptomisin (SM) veya etambutol (EMB)'den herhangi birine karşı direnç saptandı. INH, RIF, SM, EMB'e karşı (primer+sekonder) direnç oranları sırasıyla % 29.6, 23.3 ve 8.8 bulundu. Bir ilaca, iki, üç ve dört ilaca birden direnç oranları ise sırasıyla % 18.2, 11.7, 6.8 ve 3.9 olarak belirlendi. 1388 hastadan yaş ortalaması 35.2 saptanan 426'sının ilgili dispanser ve hastane kayıtları bulunarak retrospektif olarak primer ve sekonder direnç ayrımı yapıldı. Toplam primer direnç oranları INH, RIF, SM ve EMB için sırasıyla % 15, 7.5, 12 ve 2.2 bulundu. Bu dört ilaçtan herhangi birine karşı primer direnç oranı % 24.8 ve sekonder direnç oranı % 47.8 olarak saptandı. Çalışmaya 1993 ve 1994 yılının ilk 6 ayında kültür-pozitif olarak saptanan 333 olgunun sonuçları incelenerek benzer şekilde devam edildi. Alınan sonuçlar, başta rifampisin olmak üzere ilaç direncinin yıllar içinde giderek arttığını, tüberküloz kontrol programının yetersizliğini ve önümüzdeki yıllarda bölgede ciddi tedavi sorunlarının yaşanacağını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Tüberküloz, primer direnç, sekonder direnç.

Summary: Antituberculosis drug resistance in the eastern Black Sea region of Turkey. Drug resistance is a major problem in the control of tuberculosis which has a high prevalence in the eastern Black Sea region of Turkey. In this retrospective study, the prevalence of resistance to antituberculosis drugs, i.e. isoniazid (INH), rifampin (RIF), streptomycin (SM), ethambutol (EMB) was examined in 1388 culture-positive tuberculosis cases from 1985 to 1990. Resistance (primary+secondary) rates which were obtained using proportion method were 29.6, 17.1, 23.3, 8.8, 18.2, 11.7, 6.8, 3.9 and 40.6 per cent for one drug, two, three and all four drugs, and for any drug, respectively. Primary and secondary drug resistance rates were examined 426 of 1388 cases. Primary resistance to INH, RIF, SM and EMB were 15, 7.5, 12 and 2.2%, respectively. Any drug resistance rate was found as 24.8% for primary resistance and as 47.8% for secondary resistance. The results of 333 culture-positive patients diagnosed during the first six months of 1993 and 1994 were evaluated in a similar fashion. In conclusion, drug resistance has increased year by year, particularly for RIF indicating that control program of tuberculosis has been failed.

Key Words: Tuberculosis, primary resistance, secondary resistance.

Giriş

Tüberküloz ilaçlarına karşı direnç gelişmesi, Türkiye'nin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde tüberkülozun kontrolünde önemli bir tedavi sorunu yaratmaktadır. Ülkemizde başta "yıllık enfeksiyon riski" olmak üzere tüberküloz epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar oldukça yetersiz ve eldeki rakamlar fazla güvenilir değildir. Yaklaşık 12-15 milyon infekte kişinin varlığı ve bu infekte kitleden her yıl 30-40 bin yeni hastanın çıkması nedeniyle, tüberkülozun ülkemiz için sorun olması sürecektir (1).

İlaça dirençli akciğer tüberkülozlarının prevalansı son yıllarda birçok ülkede artış göstermiştir. Bu artış, HIV enfeksiyonu nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde bile tedavi sorunu yaratacak boyutlara ulaşmıştır (2).

Primer direnç, tüberküloz ilaçlarını henüz kullanmamış taze tüberkülozlu bir hastada tedaviye başlanmadan önce saptanan ilaç direncidir. Dirençli tüberküloz, basili saçan kronik hastaların, sağlam kişileri infekte ederek, bu kişilerde hastalığa neden olması ile oluşur. Bir toplumda primer direncin yüksek bulunması, uygulanan tüberküloz tedavi programının yetersizliğini gösterir. Hastada saptanan direncin primer olduğunun saptanabilmesi için daha önce tüberküloz ilacı kullanıp kullanmadığının sorgulanarak be-

lirlenmesi gereklidir. Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda bu bilgiyi sağlıklı olarak elde etmek çok güçtür. Bu durumda primer ve sekonder (kazanılmış) direnç ayrımı tam olarak yapılamaz. Bu ayrımın yapılamadığı durumlarda primer direnç yerine "inisial direnç" ya da "başlangıç direnci" teriminin kullanılması daha doğru olur.

Sekonder direnç, başlangıçta tüberküloz ilaçlarına duyarlı basillerle infekte olan hastaların tedaviye uyumsuzluk, yanlış doz ve tedavi şeması ya da yetersiz süreli tedavi nedeniyle basil popülasyonunda bulunan ilaca dirençli doğal mutantların çoğalması sonucu gelişmektedir.

Karadeniz Bölgesi, tüberküloz prevalans değerlerinin binde 1.86 ile 7.44 arasında değiştiği ülkemizde, binde 4.8 ile Güneydoğu Anadolu Bölgesinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (3). Bu çalışma, % 71 kırsal yerleşimli olmak üzere, nüfusu yaklaşık 2 200 000 bulunan Doğu Karadeniz Bölgesinde izoniazid (INH), rifampisin (RIF), streptomisin (SM) ve etambutol (EMB)'e karşı primer ve sekonder ilaç direnci prevalansının belirlenmesi amacıyla retrospektif olarak planlandı.

Yöntemler

Çalışmanın ilk bölümünde 1985-1990 yılları arasında Giresun, Trabzon, Rize, Artvin ve Gümüşhane illerini kapsayan bölgedeki iki Göğüs Hastalıkları Hastanesi ve 10 Verem Savaş Dispanserinde tedavi gören, kültür-pozitif ve antibiyogram incelemesi yapılmış 1388 tüberkülozlu hastanın balgam incelemelerine ait kayıtları Trabzon Merkez Laboratuvarından elde edildi. Bölgedeki tüm

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(2) İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(3) Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Trabzon

Tablo 1. 1388 Kültür-Pozitif Olguda Tüberküloz İlaçlarına Direnç Durumu*

İlaç Direnci	İlaçlar	n	(%)	Toplam (%)
Bir ilaç	INH	115	(8.3)	252 (18.2)
	RIF	30	(2.2)	
	SM	99	(7.1)	
	ETB	8	(0.6)	
İki ilaç	INH+RIF	55	(4.0)	162 (11.7)
	INH+SM	85	(6.1)	
	RIF+SM	6	(0.4)	
	RIF+ETB	3	(0.2)	
	SM+ETB	4	(0.3)	
	INH+ETB	9	(0.3)	
Üç ilaç	INH+RIF+SM	52	(3.7)	95 (6.8)
	INH+RIF+ETB	20	(1.4)	
	INH+SM+ETB	20	(1.4)	
	RIF+SM+ETB	3	(0.2)	
Dört ilaç	INH+RIF+SM+ETB	54	(3.9)	54 (3.9)
Herhangi bir ilaç				563 (40.6)
Tüm ilaçlara duyarlı				825 (59.4)

*1985-90 yılları arası.

balgam kültürlerinin yapıldığı bu laboratuvarında Löwenstein-Jensen besiyerinde üreyen tüberküloz basillerinin ilaç duyarlılık testleri, Ankara Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Tüberküloz Laboratuvarında yine Löwenstein-Jensen besiyeri kullanılarak Cannetti ve arkadaşları (4,5)'nin proporsiyon yöntemine göre yapılmakta idi. 1388 hastanın antibiyogram sonuçlarına göre INH, RIF, SM ve EMB'e karşı direnç durumu belirlendi. Birden fazla balgam veren hastaların yalnız ilk balgam sonuçları değerlendirilmeye alındı. Daha sonra bu 1388 hastanın hastane ya da dispenserde bulunan dosya ve hasta izlem kayıtları araştırıldı.

Daha önce ilaç kullanımı ile ilgili olarak sağlıklı anamnez alınan ve tedavisi izlenen 426 hastanın antibiyogram sonuçları elde edildi ve bu hastalardaki primer ve sekonder ilaç direnci prevalansı hesaplandı. Bakteriyojik olarak ilk kez tüberküloz olduğu kanıtlanan ve daha önce tüberküloz ilacı kullanıldığına ilişkin kaydı ve öyküsü bulunmayan yeni hastalardaki direnç sonuçları, "primer direnç" olarak kabul edildi. Daha önce ilaç kullandığı belirlenen eski olgulardaki direnç sonuçları ise "sekonder direnç" olarak kaydedildi.

Çalışmanın ikinci bölümünde yine aynı bölgede, 1993 yılında ve 1994 yılının ilk 6 ayında kültür-pozitif olarak saptanan ve ilaç duyarlılık sonuçları alınan 333 tüberkülozlu hastanın dört majör ilaca karşı direnç durumu belirlendi.

Sonuçlar

Çalışmanın birinci bölümünde retrospektif olarak incelenen 1388 kültür-pozitif tüberkülozlu hastanın 564'ünde (% 40.6) INH, RIF, EMB'den herhangi birine karşı direnç saptandı (Tablo 1). 825 olguda (% 59.4) ise tüberküloz basilleri tüm ilaçlara duyarlı idi. 252 olguda (% 18.2) bir ilaca, 162 olguda (% 11.7) iki ilaca,

Tablo 2. 1388 Hastada Toplam İlaç Direnci*

İlaç	n	(%)
INH	411	(29.6)
RIF	237	(17.1)
SM	324	(23.3)
ETB	122	(8.8)

*1985-90 yılları arası

95 olguda (% 6.8) üç ilaca ve 54 olguda (% 3.9) dört ilaca birden direnç bulundu.

1388 olguda ilaçların her birine karşı toplam direnç oranları, INH, RIF, SM ve EMB için sırasıyla % 29.6, 17.1, 23.3 ve 8.8 olarak hesaplandı (Tablo 2).

1993'ü ve 1994 yılının ilk 6 ayını kapsayan incelemede 333 kültür-pozitif tüberkülozlu hastada INH, RIF, SM ve EMB'e karşı toplam ilaç dirençleri sırasıyla % 34.8, 25.2, 29.4 ve 10.5 olarak belirlendi (Tablo 3). Aynı grupta herhangi bir ilaca karşı direnç % 45.6, bir ilaca direnç % 15, iki ilaca birden direnç % 12.9, üç ilaca birden direnç % 10.5 ve dört ilaca birden direnç % 7.8 oranında bulundu.

Tablo 4'te 1985, 1989-90 ve 1993-94 yılları için tek ilaç, iki ilaç, üç ilaç ve dört ilaca birden direnç durumu karşılaştırılmıştır. Aynı yıllardaki toplam ilaç dirençlerine bakıldığında 1985'ten başlayarak 1989'a dek toplam direnç oranlarının giderek arttığı; 1993-94 yıllarında EMB ve RIF direnç oranlarının ise minimal olarak azaldığı görülmektedir (Tablo 5). INH direnci 1985 yılında % 25.3 iken, 1993-94 yıllarında % 34.8'e yükselmiş olarak bulundu. Benzer şekilde RIF direncinin 1985'te % 12.5, 1987'de % 17.8 iken; 1993-94 yıllarında % 25.2'ye yükseldiği saptandı.

1985-90 yılları arasında incelenen kültür-pozitif 1388 olgudan dosyaları bulunan 426'sında önceden ilaç kullanımı olup olmadığına göre primer ve sekonder direnç ayrımı yapıldı. Bu hastaların yaş ortalaması 35.2 bulundu. 426 hastanın radyolojik özellikleri incelendiğinde bir ya da birden fazla kaviteli hasta oranı % 45 olarak saptandı (Tablo 6). 426 hastadan 133'ünün önceden tüberküloz ilacı kullanmadığı, 293'ünün ise daha önceden tedavi gördükleri belirlendi. Önceden ilaç kullanmamış olan olgularda INH, RIF, SM ve EMB'e karşı toplam sekonder direnç oranları sırasıyla % 37.8, 21.7, 28.2 ve 13.1 olarak bulundu. Bu dört ilaçtan herhangi birine karşı toplam direnç oranı % 40.6, primer direnç oranı % 24.8 ve sekonder direnç oranı % 47.8 olarak hesaplandı. Bu 426 hastadan oluşan grupta yalnızca bir ilaca, iki ilaca, üç ilaca ve dört ilaca karşı primer dirençler sırasıyla % 18.0, 3, 2.3 ve 1.5; sekonder dirençler ise aynı sıra ile % 18.1, 14.3, 8.2 ve 7.2 olarak bulundu (Tablo 7).

İrdeleme

Bir toplumda tüberküloz savaşındaki başarının değerlendirilmesi epidemiyolojik verilere göre yapılır. Hastalık prevalansı, insidansı ve mortalite hızlarındaki azalmalar, tüberküloz kontrol programlarını değerlendirmede yetersiz kalırlar. Ancak, yıllık infeksiyon riskinin bir önceki yıla göre giderek azalması, o toplumda tedavi programlarının başarılı olduğu gösterir. Ülkemizde bu epidemiyolojik parametre ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır ve geniş toplum kesimini yansıtmazlar. Bu rakamlara bakıl-

Tablo 3. 333 Hastada Tüberküloz Direnci*

İlaç	n	(%)
INH	116	(34.8)
RIF	84	(25.2)
SM	98	(29.4)
EMB	35	(10.5)
Bir ilaç	50	(15.0)
İki ilaç	41	(12.3)
Üç ilaç	35	(10.5)
Dört ilaç	26	(7.8)
Herhangi bir ilaca	152	(45.6)
Dört ilaca duyarlı	181	(54.4)

* 1993 ve 1994 yılının ilk 6 ayında

Tablo 4. 1985, 1989-90 ve 1993-94 Yıllarında İlaç Dirençleri

Direnç	İlaçlar	1985 (n=289)	1989-90 (n=308)	1993-94 (n=333)
Bir ilaç	INH	20 (6.9)	26 (8.4)	19 (5.7)
	RIF	1 (0.03)	4 (1.3)	8 (2.4)
	SM	14 (4.8)	29 (9.4)	20 (6.0)
	ETB	1 (0.03)	3 (1.0)	3 (0.9)
İki ilaç	INH+RIF	8 (2.8)	16 (5.2)	20 (6.0)
	INH+SM	21 (7.3)	18 (5.4)	18 (5.4)
	RIF+SM	2 (0.7)	1 (0.3)	0
	RIF+ETB	1 (0.03)	0	1 (0.3)
	SM+ETB	0	0	0
	INH+ETB	0	4 (1.3)	2 (0.6)
Üç ilaç	INH+RIF+SM	10 (3.5)	14 (4.5)	29 (8.7)
	INH+RIF+ETB	2 (0.7)	4 (1.3)	2 (0.6)
	INH+SM+ETB	2 (0.7)	12 (3.9)	3 (0.9)
	RIF+SM+ETB	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Dört ilaç	INH+RIF+SM+ETB	9 (3.1)	17 (5.5)	26 (7.8)
Herhangi bir ilaç		96 (33.2)	164 (53.2)	152 (45.6)
Tüm ilaçlara duyarlı		193 (66.8)	144 (46.8)	181 (54.4)

diğında yıllık infeksiyon riskinin azalmak yerine, arttığı gözlenmektedir (6).

Tüberküloz tedavi programlarının diğer önemli bir göstergesi, tüberküloz ilaçlarına karşı toplumdaki primer ve sekonder direnç oranlarıdır. Başta tedaviye uyumsuzluk olmak üzere çeşitli nedenlerle birden fazla ilaca sekonder direnç gelişen kronik hasta sayısının artması, o toplumdaki primer direnci de yükselmektedir.

Ülkemizde birçok merkez ve bölgede ilaç direnci çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda primer ve sekonder direnç rakamları arasındaki farklılıklar, kurumların laboratuvarlarında değişik direnç ölçütlerinin uygulanmasına bağlıdır (7). Son yıllarda bildirilen ilaç direnç oranları çok yüksektir. Tümer ve Savran (8), Erzurum ve İstanbul hariç 19 bölge tüberküloz laboratuvarından gönderilen 1992 yılına ait 2345 ve 1993 yılına ait 1639 kültür materyalinde bir ya da birden fazla ilaca karşı (herhangi bir ilaca) direnç oranlarını, 1992 için % 50, 1993 için % 49 bulmuşlardır. Osmanlıoğlu ve Tümer (9) bu oranı 2046 dispanser hastasında % 55.3 olarak bildirmişlerdir. Tahaoğlu ve arkadaşları (10)'nın, 1992'de İstanbul SSK Süreyyapaşa Hastanesinde 785 tüberkülozlu hastada yaptıkları direnç çalışmasında ise bu oran % 35.5 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda herhangi bir ilaca karşı direnç, 1985-90 yılları arasında 1388 olguda % 40.6 iken, 1993-94 yıllarında 333 olguda % 45.6 olarak bulunmuştur. Bu durum, Doğu Karadeniz Bölgesinde yıllar içinde ilaç direncinin arttığını göstermektedir.

Çalışmamızda toplam ilaç dirençlerine bakıldığında INH, RIF, SM ve EMB'e karşı direnç oranlarının, 1985'te sırasıyla % 25.3, 12.5, 20.1 ve 5.2 iken; 1993-94 yıllarında % 34.8, 25.2, 29.4 ve 10.5 olarak tüm ilaçlar için belirgin biçimde arttığı gözlenmektedir. Özellikle RIF için bu artışın % 12.5'ten % 25.2'ye yükselmesi tedavi açısından büyük olumsuzluk yaratacaktır. Tümer ve Savran (8) 1993'te Türkiye geneli için aynı ilaçlara karşı toplam direnç oranlarını sırasıyla % 38, 31, 29 ve 10 olarak daha da yüksek bulmuşlardır.

Çalışmamızda tek ilaca, iki ilaca, üç ilaca ve dört ilaca birden direnç oranları; 1985, 1989-90 ile 1993-94 yıllarında karşılaştırıldığında 1989'da 1985 yılına göre tüm parametrelerde belirgin artış görülmektedir (Tablo 4). 1993-94 yıllarında tek ilaca ve üç ilaca birden direnç oranı kısmen azalırken, iki ilaca karşı direnç oranı aynı kalmıştır. Buna karşılık dört ilaca birden direnç oranı 1985'te % 3.1 iken, 1993-94 yıllarında % 7.8 gibi ciddi bir artış göstermiştir. Bu oranı, Türkiye geneli ile ilgili olarak Tümer ve

Savran (8) 1992 için % 4.2; İstanbul SSK Süreyyapaşa Hastanesi'nden Talha ve arkadaşları (10) yine 1992 için % 5.8; Savaş ve arkadaşları (11) da Ankara il merkezine ait yedi verem savaş dispanserinde 1987-93 yıllarında incelenen 3896 hastada % 7.9 olarak bildirmiştir.

Çalışmamızda 1985-90 yıllarında 1388 kültür-pozitif tüberkülozlu hastadan kayıtları bulunabilen 426'sında primer ve sekonder direnç oranlarını belirledik. İncelemenin titizlikle yapılmasına karşın, ülkemizdeki kayıtların güvenilirliği düşünüldüğünde primer direnç olarak belirttiğimiz rakamlar "başlangıç direnci" olarak da kabul edilebilir. Çalışmamızda herhangi bir ilaca karşı primer direnci % 24.8, sekonder direnci % 47.8 olarak bulduk. Primer ve sekonder direnç oranlarını, 1988'de Karagöz ve Gürkan (7), SSK Süreyyapaşa Hastanesi için % 17.4 (primer); 1987'de Yedikule Hastanesi için Gürocak ve arkadaşları (12) % 24.5 (primer); 1989-92 yıllarında İstanbul'daki dört verem savaş dispanserinin 315 olgusunda Kılıçaslan ve arkadaşları (13) % 22.2 (primer) ve 55.6 (sekonder); 1992'de Talha ve arkadaşları (10) SSK Süreyyapaşa Hastanesi için % 26.6 (başlangıç direnci) ve 53.4 (sekonder) olarak bildirmiştir.

Çalışmamızda INH, RIF, SM ve EMB'e karşı toplam primer ve sekonder direnç oranlarını sırasıyla % 15.0 ve 37.5; % 7.5 ve 21.5; % 12.0 ve 27.6; % 2.2 ve 13.3 olarak bulduk. Talha ve arkadaşları (10) 1992 yılı için başlangıç direnci ve sekonder direnç oranlarını sırasıyla % 5.1 ve 30; % 10.8 ve 36.2; % 20.6 ve 31.9; % 4.2 ve 11.2 olarak bildirmişlerdir. Kılıçaslan ve arkadaşları (13) da 1989-92 yılları için primer ve sekonder direnç oranlarını sırasıyla % 12.4 ve 45; % 5.4 ve 35.5; % 10.8 ve 27; % 4.1 ve 27 olarak saptamışlardır. Çalışmalarda kullanılan yöntemler ve dirençlilik ölçütü olarak alınan ilaç konsantrasyonları arasındaki farklılıklara karşın, elde edilen rakamlara bakıldığında özellikle primer ilaç direncinin Doğu Karadeniz Bölgesi başta olmak üzere ülkemiz için ciddi boyutlarda olduğu söylenebilir.

Primer INH ve SM direnci, ülkemizde uygulanan ve başlangıçta RIF, INH, SM ve EMB'den oluşan standard rejim ile tedavi-

Tablo 5. 1985-94 Yılları Arasında Toplam İlaç Dirençlerindeki Değişim

Yıl	INH	RIF	SM	EMB
1985	25.3	12.5	20.1	5.2
1987	23.1	17.8	19.0	5.7
1989	35.5	26.8	28.3	10.9
1993-94	34.8	25.2	29.4	10.5

Tablo 6. Radyolojik Bulgular (n=426)

Akciğer Grafisi	n	(%)
Tek veya iki taraflı üst lob ile sınırlı infiltrasyon*	233	(54.8)
Tek veya iki taraflı, birden fazla lobu ilgilendiren yaygın infiltrasyon*	165	(38.7)
Tek veya iki taraflı fibröz sekel görünümü	28	(6.5)
Kavite (tek: 85, multipl: 86)	191	(45)

*Kavite veya kavitesiz

Tablo 7. 426 Hastada Toplam Primer ve Sekonder İlaç Direnci

İlaç	Dirençli Olgular		Primer Direnç*		Sekonder Direnç**	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
INH	130	(30.5)	20	(15.0)	110	(37.5)
RIF	73	(17.1)	10	(7.5)	63	(21.5)
SM	97	(22.8)	16	(12.0)	81	(27.6)
ETB	42	(9.9)	3	(2.2)	39	(13.3)
Herhangi bir ilaca	173	(40.6)	33	(24.8)	140	(47.8)
Dört ilaca duyarlı	n	(%)				
	253	(59.3)				

* Direnç testleri yapıldığında önceden ilaç kullanmamış olan hasta sayısı = 133

** Direnç testleri yapıldığında önceden ilaç kullanmış olan hasta sayısı = 293

Tablo 8. 426 Hastada Primer ve Sekonder İlaç Direnci

İlaç Direnci	İlaçlar	Primer Direnç	Toplam (%)	Sekonder Direnç	Toplam
		n	(n=133)	n	(n=293)
		(%)		(%)	
Bir ilaca	INH	11	(8.3)	28	(9.6)
	RIF	4	(3.0)	4	(1.4)
	SM	9	(6.8)	20	(6.8)
	ETB	0	--	1	(0.3)
İki ilaca	INH+RIF	1	(0.8)	15	(5.2)
	INH+SM	3	(2.3)	20	(6.8)
	RIF+SM	0	--	1	(0.3)
	RIF+ETB	0	--	1	(0.3)
	SM+ETB	0	--	1	(0.3)
	INH+ETB	0	--	4	(1.4)
Üç ilaca	INH+RIF+SM	2	(1.5)	13	(4.4)
	INH+RIF+ETB	1	(0.8)	6	(2.0)
	INH+SM+ETB	0	--	3	(1.0)
	RIF+SM+ETB	0	--	2	(0.7)
Dört ilaca	INH+RIF+SM+ETB	2	(1.5)	21	(7.2)
Herhangi bir ilaca		33	(24.8)	140	(47.8)

de önemli bir sorun oluşturmamaktadır. Bu ilaçlara dirençli basil taşıyan ya da taşımayan hasta grupları arasında tedavi başarısızlığı ve yeniden alevlenme açısından farklılık gözlenmemektedir (14-16). Fakat RIF kullanılmayan ya da RIF direnci bulunan hastalarda, özellikle intermitan ya da kısa süreli rejimler uygulandığında tedavi başarısızlığı belirgin olarak artmaktadır (17,18)

Kaynaklar

1. Bilgiç H. Tüberküloz epidemiyolojisi. In: Kocabaş A, ed. *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1991: 401-37
2. Neville K, Bromberg A, Bromberg R, Bonk S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic: multidrug-resistant tuberculosis. *Chest* 1994; 105: 45-8
3. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. *Türkiye'de Verem Hastalığının Seyri Üzerinde Bir Araştırma*. Ankara: Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı Yayını, 1984
4. Cannetti G, Froman S, Grosset J, et al. Mycobacteria laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull WHO* 1963; 29: 565
5. Cannetti G, Fox W, Khomenko A, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug-sensitivity and the use of sensitivity test in tuberculosis control programs. *Bull WHO* 1969; 41: 21
6. Öger O, Karagöz T. *Tüberküloz Epidemiyolojisi ve Ülkemizdeki Durum*. İstanbul: Türkiye Ulusal Verem Savaşı Dernekleri Federasyonu

1987'de British Medical Research Council'in Hong Kong çalışmasında INH ve/veya SM'e başlangıç direnci saptanan olgularda tedavide diğer ilaçlarla başarı şansı % 94-96 olarak bulunurken, RIF'e başlangıç direnci bulunan hastalarda diğer ilaçlar ile tedavide başarı şansı % 45 olarak bildirilmiştir (19). Bu nedenle çalışmamızda RIF'e karşı % 7.5'lik primer ve % 21.5'lik sekonder direnç saptanması, 1985 ile 1993-94 yılları arasında RIF'e karşı toplam direnç oranının % 12.5'ten % 25.2'ye çıkması, önümüzdeki yıllarda bu bölgedeki hastaların tedavisinde ciddi sorun yaratacaktır.

American Society for Tuberculosis Education and Research'ün 1985 yılında ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler içinde yer alan Filipinler'de yaptığı direnç çalışmasında INH ya da RIF dışında bir ya da birkaç ilaca başlangıç direnci saptanan hastalarda tedavi başarısı % 95 olarak bildirilmiştir. Buna karşılık RIF ya da INH'dan birine karşı başlangıç direnci saptanan hastalarda başarı oranı % 56'ya düşmüştür. INH ya da RIF direncine ek olarak ikinci bir majör ilaç direnci daha saptanan hastalarda ise bu oran % 49 bulunmuştur (18). Goble ve arkadaşları (20), INH+RIF direnci bulunan 171 hastayı ortalama yedi ay süre ile hastanede yatırarak süşun duyarlı olduğu ve daha önce kullanılmayan üç ilaç ile en uygun şekilde tedavi etmişler ve ancak % 65 oranında başarılı olmuşlardır. Bu nedenle iki ya da daha fazla ilaca karşı saptadığımız yüksek ilaç direncinin, önümüzdeki yıllarda Doğu Karadeniz Bölgesinde önemli tedavi sorunları yaratacağı kestirilebilir.

Sekonder direnç, tedaviye uyumsuzluk ve uygulanan tedavide başarısızlık sonucu gelişir. Sekonder direnç oranının yüksekliği, toplumda tedavi edilemeyen tüberkülozların önemli bir bölümünün, dirençli basillerle bulaştırıcılıklarını sürdürmekte olduklarını gösterir. Bölgedeki sekonder direnç oranlarının yüksekliği, uygulanmakta olan tüberküloz kontrol programlarının yetersizliği gözler önüne sermektedir.

Başkanlığı Yayını, 1992

7. Karagöz T, Gürkan S. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Merkezinde primer rezistans durumu. *Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları* 1989; 37: 61-5
8. Tümer F, Savran Ş. Memleketimizde 1992-1993 yıllarında tüberküloz ilaçlarına direnç durumu. In: *XX. Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongre Kitabı*, 1994: 380-6
9. Osmanhoğlu G, Tümer F. Tüberkülozda direnç sorunu ve ülkemizdeki durum. In: Kocabaş A, ed. *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1991:325-42
10. Tahaoglu K, Kizkin Ö, Karagöz T, Tor M, Partal M, Şadoğlu T. High initial and acquired resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75: 324-8
11. Savaş İ, Özdoğan S, Erduran Ş, Gürses H. 1987-1993 yılları arasında Ankara il merkezindeki 7 verem savaş dispanserinde izlenen rezistan tüberkülozlu 179 olgunun değerlendirilmesi. In: *XX. Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongre Kitabı*, 1994: 600-18
12. Gürocak M. Tüberkülozda primer rezistans son durum. *Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları* 1987; 35: 79
13. Kılıçaslan Z, Sarımurat N, Ortaköylü G, Küçük C, Arıcı G, Çağlar E.

- Multidrug-resistant tuberculosis in Istanbul. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75: 15
14. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and other mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 355-63
 15. Ormerod LP, Joint Tuberculosis Committee. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom. Recommendations of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1990; 45: 403-8
 16. Committee on Treatment of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Antituberculosis regimens of chemotherapy. *Bull Int Union Against Tuberc* 1988; 63: 60-4
 17. Mitchison DA, Nunn J. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423-30
 18. Manalo F, Tan F, Sbarbaro JA, Iseman MD. Community-based short course treatment of pulmonary tuberculosis in a developing nation. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1301-5
 19. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five year follow-up of a controlled trial of five 6 month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1339
 20. Goble M, Iseman M, Madsen L, et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993; 328: 527-32