

208-2612
616. 995
243
1985

T. C.
DICLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Pnömonoloji Hastalıkları Alt Birimi
Yöneticisi : Prof. Dr. Kemal Balcı

Tüberkülozda ilaç Tedavisi ve Akciğer Tüberkülozlu 50 vakanın değerlendirilmesi

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. M. Emin EKER

36699

TEŞEKKÜR

Öğrenciliğim ve asistanlığım süresince yetişmemde büyük emekleri geçen değerli hocam Sayın Prof.Dr.Kemal BALCI'ya tezimin hazırlanmasında yardımlarını gördüğüm Sayın Yard.Doç.Dr. Mehmet ÇOŞKUNSEL'e, ve çalışma arkadaşlarıma, tezimin yazılmasında büyük emekleri geçen Sayın Güven Gürkaş'a teşekkürü borç bilirim.

Dr.M.Emin EKER

Diyarbakır-1985

PİŞLE Dİ

| | |
|--------------------|---------|
| T. C. | |
| DICLE ÜNİVERSİTESİ | |
| KÜTÜPHANESİ | |
| Demirbaş No. | 0036699 |
| Tasnif No. | 616.999 |
| | EKE |
| | 1985 |

İ Ç İ N D E K İ L E R

| | <u>Sayfa No</u> |
|-------------------------|-----------------|
| -Giriş ve Amaç..... | 1-3 |
| -Genel Bilgiler..... | 4-27 |
| -Materyal ve Metod..... | 28 |
| -Bulgular..... | 29- 38 |
| -Vaka Takdimleri..... | 39- 44 |
| -Tartışma..... | 45- 51 |
| -Sonuç..... | 52- 53 |
| -Özet..... | 54 |
| -Literatür..... | 55- 59 |

GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz insanlık tarihi kadar eski bir hastalıktır. Avrupa'da yapılan arkeolojik kazılarda neolitik çağa ait insan kalıntılarının ve gene milattan 3700 yıl öncesine kadar uzanan Mısır mumyalarının omurgalarında tüberküloz hastalığını belirleyen bulgular saptanmıştır. Tarihsel belgelere göre eski Yunan ve Roma devirlerinde, eski Hindistan'da ve Çin'de tüberküloz hastalığı çok yaygın idi. (45-4)

Son yüzyıllarda ; özellikle 18.yüzyılın sonlarında sanayileşme ve şehirleşme süreci içinde tüberküloz hastalığının yaygınlığı daha da artmıştır.

Bu bulgular, tüberküloz hastalığının dünyamızda yaklaşık 10.000 yıldan beri varlığını sürdürdüğünü, zaman zaman epidemiler yaparak milyonlarca insanın ölüm nedeni olduğunu göstermektedir. O devirlerde, hastalığın tedavisinde zamanın olanaklarına ve görüşlerine göre çeşitli yöntemler uygulanmış ise de hiçbiri etkin olamamıştır. Çünkü, hastalığın sebebi, doğal gelişimi hakkında hiçbir geçerli bilgi bulunmamakta, genellikle hastalığın kalıtsal olduğu kabul edilmekte idi. Böylece tüberküloz, binlerce yıl bir halk sağlığı sorunu olarak günümüze kadar devam edip gelmiştir.

Hastalığın doğal özelliği hakkında ilk bilimsel araştırma bir Fransız araştırmacı olan A.Willemin tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacı 1865 yılında hastalığın bulaşıcı nitelikte olduğunu göstermiştir.

Tüberkülozda ikinci büyük araştırma, Alman araştırmacı R.Koch'un 1882'de hastalığın etkenini ; yani tüberküloz mikrobu veya onun ismine bağlanan Koch basilini keşfidir.

Tüberküloz basilinin keşfi, tüberkülozun bulaşıcılığı, etyolojisi, doğal gelişimi, tedavisi ve korunma konularında yeni araştırmalara yol açmış ve böylece üçüncü büyük keşif, Amerika'da Waksman ve arkadaşlarının 1944 yılında bir mantardan elde ettikleri Streptomysin'in bulunması ile tüberkülozda kemoterapi devrinin açılması olmuştur. Bunu izleyen yıllarda arka arkaya çok etkin tüberküloz anti bakteriyellerinin bulunması

ve bunların kombine uygulanması ile tüberküloz tedavisinde % 100'e kadar şifa sağlayabilen sonuçlar alınmağa başlanmıştır.

Diğer taraftan 1910 yılında 2 Fransız araştırmacı Acalmette-A Guerin'in onların isimlerine bağlanan BCG aşısını geliştirmeleri ile tüberkülozdan korunmada yeni bir yöntem sağlanmıştır. (4)

Dünya Sağlık Teşkilatı ile Uluslararası Verem Savaşı Derneği " Tüberküloz Eksperler Komiteleri " nin 1981'de birlikte yaptıkları toplantıda ;

-Dünyada her yıl yaklaşık 4 milyon yeni, infeksiöz ; yani basıl saçan ve gene 4 milyon civarında özellikle çocuklarda olmak üzere taze vakalar meydana gelmektedir.

-Dünyada tüberküloz prevalansı 15-20 milyon civarındadır ve bunların 7-10 milyonu basıl saçarak infeksiyonu yaymaktadır.

-Dünyada her yıl 3 milyon insan tüberkülozdan ölmektedir.
(4)

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1967-1968 verilerine göre tüberküloz insidansı gelişmiş ülkelerde 100.000'de 14.2-89.8 arasında değişmektedir. Gelişmemiş veya az gelişmiş ülkelerde ise bu insidans 100.000'de 113.8-505.6 arasındadır. (45)

1945 yılında Türkiye'de tüberkülozdan ölüm oranı 100.000'de 262, 1960'larda yapılan örnekleme prevalans çalışmalarında yaklaşık % 25 oranında aktif hasta bulunmakta idi. Daha sonra yoğun aşı uygulamaları ve tedavi neticesi tüberkülozda prevalansın % 1-1,5 oranına kadar düştüğü bildirildi.

1981 yılında Türkiye'nin değişik bölgelerinde yapılan prevalans çalışmaları sonucu % 3,6 oranında aktif hasta bulundu. (4) Türkiye Verem Savaşı ve Dünya Sağlık Örgütü ekiplerinin işbirliği ile Türkiye'de infeksiyon prevalansı araştırması yapılmış ve % 56 bulunmuştur.

Ancak, gelişmiş ülkelerde (Amerika, Kanada, İskandinav ülkeleri, İngiltere) yıllık infeksiyon riskinde azalma % 14-15 oranında olmakta ve 2020 yılında tüberkülozun eradikasyonu beklenmektedir.

Diğer taraftan gelişmekte olan ülkelerde ise yıllık infeksiyon riskinde azalma (Tunus, Cezayir, Mısır, Suriye) az veya yok denecek orandadır.
(9)

Bu bulguların ışığı altında Türkiye'de ve özellikle bölgemizde halen bir halk sağlığı problemi olarak devam eden tüberküloz tez konusu olarak seçildi. Tüberkülozun ilaçla tedavisi ve akciğer tüberkülozlu 50 hastanın değişik yönleri ile değerlendirilmesi yapılmaya çalışıldı.

GENEL BİLGİLER

Tüberküloz Bakteriyolojisi :

Tüberküloz hastalığının ajan patojeni Koch basili " Micobacterium tuberculosis " dir. Actinomyceta'ların birinci familyası olan mycobacteria-cea'ların mycobacteriumlar genusundandır.

Tüberküloz basilleri en kısa 12 saatte, normalde 24-48 saatte çoğalırlar. 37 derecede en iyi ürer, güneş ışığına 2 saat 100 derece 1 dakika maruz kalmak tüberküloz basillerinin ölmesi için yeterlidir. Boyanma metodu Ziehl - Neelsen metodudur. En iyi üretildiği besiyeri Löwenstein-Jensen besiyeridir.

Bulaşma :

En önemli enfeksiyon kaynağı tüberkülozlu hastalardır. Hastalık insandan insana öksürük, aksırık ve ekspirasyonla çıkarılan ve basil taşıyan pflugge tanecikleri ile bulaşır. Enfeksiyon yönünden en büyük tehlike balgamı direkt muayenede pozitif bulunan hastalardır. Balgamları sadece kültür ile pozitif olan hastalar enfeksiyon potansiyeli olarak daha az önemlidir. Yapılan araştırmalar balgamları direkt yaymada pozitif olan hastalarla temas eden çocukların % 65'inin, ancak kültürle pozitif olanların % 28'inin tüberkülin pozitif olduğunu göstermiştir. (44-22)Bulaşmada tüberküloz kemoterapisinin büyük önemi vardır.

Tedavi görmeyen hastalar kendiliklerinden şifa bulmadıkları yada ölmedikleri takdirde yılda ortalama 10 kişiyi infekte ederler. Yetersiz tedavi gören, ilaçlara dirençli veya dirençsiz basil saçan kronik tüberkülozlu hastalar, taze tedavi görmemiş hastalar eşitliğinde olmasa bile, infeksiyonuyaymaya devam ederler. (5)

Öyle ise tüberkülozun ana kaynağı tedavi altında bulunmayan veya yetersiz tedavi uygulanmakta olan direkt mikroskopi müsbet tüberkülozlu hastalardır. Etkin kemoterapi ile 2-3 hafta içinde hastalık bulaşıcı olmaktan çıkar. (44-5)

İkinci enfeksiyon kaynağı hasta ineklerdir. Çok daha nadir olarak tüberküloz basilleri organizmaya cinsel temas ile deriden, konjoulтивadan girebilir. (45-44-5-6)

Tüberkülozda Mukavemet (Immünite) :

Tüberküloza karşı üç tip mukavemetten söz edilir.

1. Doğal : Pagel'e göre tüberküloza karşı bir kısım fertlerde irsi ve bünyevi mukavemet vardır. Musevi ve Kafkas ırkları tüberküloza karşı oldukça mukavimdir. Halbuki zenciler ve kızılderililer çok hassastır. Bugün genellikle ırklar ve milletler arasında tüberkülozun morbidite ve mortalite farklarının sosyal, ekonomik ve kültürel değişikliğe bağlı olduğu kabul edilmektedir.

2. Fizyolojik : Tüberküloza karşı hassasiyette yaşı'n önemi vardır. Süt çocuklarında primer tüberkülozu müteakip çok ağır tüberküloz tablolarının meydana geldiğini, 5 yaşla büyüme çağı arasında tüberküloza yakalanma oranının çok düşük olduğunu, büyüme takiben ani bir yükselme gösterdiğini ve ileri yaşlarda tekrar azaldığını bilmekteyiz. (45-22)

3. Edinsel : Edinsel mukavemet ve hipersansibiliteye gelince, daha önce Koch basili ile temas etmiş olanların yeniden basil almaması halinde hastalığın hiç teşekül etmediği veya çok hafif geçtiği başta Koch fenomeni olmak üzere çeşitli deneylerle gösterilmektedir.

Ancak, bu mukavemet elementlerinin dolaşkan antikorlarla ilişkisi bugüne kadar bulunamamıştır. Tüberkülozda geç tipte bir allerjinin mevcudiyeti, bunun içinde hipersansibilite ve mukavemetin ayrı ayrı geliştiği lenfosit ve plazmositlerin mukavemetin teşekülünde, hipersansibilitenin doku hücrelerinde olduğu kanaatine varılmaktadır. Ayrıca tüberküloz hastalığının meydana gelmesinde alınan basil miktarı ve basilin virulansı da etkilidir. Virulansı yüksek ve fazla miktardaki basil mükereren alındığı takdirde daha kolaylıkla hastalık yapmakta ve meydana gelen lezyonlarda o nisbette geniş ve tehlikeli olmaktadır. (45-44)

Tüberkülozda Tanı Metotları :

1- Tüberkülin testleri:

Tüberkülin testlerinin tüberküloz tanısında bir toplumdaki enfeksiyon oranının tayininde ve bir açık tüberküloz vakasından meydana gelebilecek bulaşmaları ortaya çıkarmakta çok büyük önemi vardır.

2- Bakteriyolojik İncelemeler :

Balgam, mide suyu, idrar, seroz sıvılar, cerahat gibi materyallerde tüberküloz basilinin aranmasıdır.

3- Sedimentasyon :

Sedimentasyonun süratli olması hiç bir hastalık için spesifik değildir. Tüberkülozda hastalığın evolüsyonunu takip etmek için sedimentasyonun her ay ölçülerek mukayese edilmesi önemlidir. Normale giden bir sedimentasyon hastalığın iyi gittiğini gösterir.

4- Göğsün Radyolojik İncelenmeleri :

Hastaların çoğunda tüberküloz radyolojik bir inceleme sonucunda anlaşılır. Postprimer tüberküloz, olguların yaklaşık % 75'inde üst lobların apikal ve posteriyor segmentlerinde lokalize olur. Üst loblardan sonra en çok görülen yer alt lobun superior segmentidir. (22 *apikaltır*)

Belirtiler röntgen filminde sadece bir apekte ise hastalığın % 90, her iki apekte ise % 95 tüberküloza bağlı olduğunu, sadece bir tarafta bazalda ise % 90, her iki bazalda ise % 95 non-tüberküloz natüme sahip bulunduğunu söyleyebiliriz. (44 *Winkel*)

Akciğer tüberkülozunda tesadüf edilen radyolojik Bulgular :

A.Homojenliği Hakim Geniş Opasiteler . (İnfiltrasyon, Pnomonik konsolidasyon, Atelektazi)

B.Yuvarlak Opasiteler. (Nodüler infiltrasyon, Tüberküloz, Hiler Adenopati, Kalsifiye odak)

C.Linear Gölgeler. (Atelektazi, Akc. İnf.)

D.Kaviter İmajlar. (Etrafı İnfiltratif Kavite, Kalın Kenarlı Kavite, Tansiyon Kavitesi, Deterje Kavite, Seviyeli Kavite ve Mikro Kavite) (45 *Yozcuoğlu*)

5- Doku Biopsileri.

Bronş mukoza piyopsisi, plevra piyopsisi, Akciğer iğne biyopsisi ve lenf bezi biyopsilerinin patolojik incelenmeleri tanı bakımından önemlidir.

Tüberkülozun Değerlendirilmesi :

1. Aktivite Değerlendirmesi :

a) Bakteriyolojik Aktivite : Balgamda veya mide suyunda, direkt, homojenizasyon , kültür veya hayvan deneylerinden herhangi biri

ile B.K.tesbit edildiği takdirde hastalık aktif kabul edilir. Bütün bu muayenelerle mükerrer olarak basil tesbit edilemezse ve altı ay müddetle menfi kalmış ise bakteriyolojik bakımdan inaktiftir.

b) Radyolojik Aktivite : Kavite, nodüler infiltrasyon, yaygın lezyonlar aktiviteye delalet eder. Tekrarlanan radyogramların karşılaştırılmasında regressiyon veya progression (Lezyonun gerilemesi veya ilerlemesi) aktivitebelirtisidir. Altı ay zarfında lezyonda hiçbir değişiklik olmazsa inaktiftir. Kavitenin mevcut olmadığı tomografi ile tesbit edilmelidir. Ancak, bazen tedaviden sonra deterje, ince kenarlı rest kaviteler kalabilir. Böyle bir kavitede altı ay zarfında hiç bir değişiklik meydana gelmiyorsa bu da inaktif kabul edilir.

c) Klinik aktivite : Öksürük, ateş, yorgunluk, zayıflama, balgam çıkarma gibi semptomlar ve muayenede yağ rallerin duyulması ayrıca az bir radyolojik bulgu da mevcut ise aktiviteyi kanıtlar.

d) Sedimantasyonun süratli olması başka bir sebebe bağlı değilse, aktivitenin mevcudiyetine delalet eder.

e) Tedavi altında aktivite değerlendirilmesi : Spesifik tedavi esnasında radyolojik imajlarda ilerleme veya gerileme tesbit edilmesi aktivitenin bulunduğu delalalet eder. Tedaviye rağmen altı ay zarfında hiç bir radyolojik değişme olmaz, BK daimi olarak menfi bulunur ve diğer klinik ve laboratuvar bulgularıda normal olursa inaktif kabul edilir. (45)

2. Lezyonların Genişliği :

Radyolojik olarak lezyonun genişliğine göre üç dereceye ayrılır.

1) Az ilerlemiş (minimal) lezyon :

Lezyonda kavern görünümü yoktur. Bir veya iki akciğerdeki lezyonların toplam yüzeyi, bir taraf hemitoraksta ikinci kaburganın sternum ile birleştiği yerin ve dördüncü torasik vertebra-nın spinasının üstünde kalan alanı geçmemelidir. Bu yaklaşık olarak bir akciğerin 1/5'i kadardır.

2) Orta derecede ilerlemiş lezyon :

Bir veya iki akciğerde bulunan hafif veya koyu dansiteli lezyonların toplam sahası bir akciğer sahasının tamamını

geçmemeli veya koyu dansiteli lezyonlar bir akciğer sahasının 3/5'ini geçmemelidir. Ayrıca mevcut ise kavitelerin toplam çapının 4 cm.yi geçmemesi gerekir.

3) Çok İlerlemiş Lezyon :

Orta dereceden daha fazla yaygınlık gösteren veya 4 cm. çapından daha fazla büyüklükte kavite veya kaviteleri bulunan vakalardır.

Hastalığın genişlik derecesinin bilinmesi tedavi yönteminin tanzimi bakımından olduğu gibi akciğer fonksiyonu bakımından da önemlidir. Minimal veya orta derecede ilerlemiş vakalarda eğer toksik bir durum mevcut değilse, solunum fonksiyonunda belirli bir azalma yapmaz. (45 - 22)

Tüberkülozun İlaçla Tedavisi (Kemoterapi) :

Eskiden tüberküloz tedavisinde kullanılan lokal tedaviler, hijyeno-diyetetik kürler ve kollapsoterapi ile elde edilen başarılar güvenilir değildi. Ayrıca ağır fonksiyonel sekeller kalıyordu. Ağır ve kronik şekillerde hiç tesir edilemiyordu.

1944'te Streptomycinin, 1948'de Para-aminosalicylique acide (P.A.S) in keşfi ve 1952'de İsonicotinic acide hydrazide (I.N.H) in anti tüberkülo etkisinin gösterilmesi tüberkülozda kemoterapi devrini açarak hastalığın tedavisini yeni bir yola soktu. Şimdi kemoterapi tedavinin temel taşıni teşkil etmektedir. (14)

Kemoterapi, hastaya zarar vermeden hastalığı yapan mikropları yok etmeye yönelik kimyasal maddelerle yapılan tedaviyi tanımlar. Günümüzde modern tedavi ile şifa oranı yaklaşık % 100'dür.

Lezyonların tümünden anatomik iyileşmesi ancak taze, henüz nekroze olmamış lezyonlarda sözkonusudur. İlerlemiş nekrozlu kaviteli lezyonlarda şifa, nedbe ve sekellerle sonuçlanır.

1970'lerden sonra tüberküloz tedavisine giren rifampicinin ve pyrazinamid'in etkileri ile özellikle hücre içinde lokalize olan basillerin de yok edilmesi organizmada tam bir sterilizasyon sağlanmakta, hastalığın reaktivasyonu ve nükslerde önlenmektedir. (7)

Kemoterapide Genel Prensipler :

1. Her aktif tüberküloz vakası kemoterapiye tabi tutulmalıdır.
 2. İlaçlar kombine olarak kullanılmalı, yani tüberküloz basili- nin hassas olduğu en az iki ilaç beraberce verilmelidir. Tek ilaç kullanıldığı zaman kısa zamanda buna karşı rezistans meydana gelir. Bunu önlemek için bir kaç antitüberkülo ilacın bir arada verilmesi gereklidir.
 3. İlaçlar uygun dozda ve kesintisiz alınmalıdır. Hastalığın durumuna göre gerekli tedavi süresi içinde ilaçlar bırakılmamalı veya eksik alınmamalıdır.
 4. Tedavi uzun süreli olmalıdır. Standart tedavi rejimlerinde ortalama 18 ay kısa süreli tedavi rejimlerinde ortalama 9 aydır.
 5. Tedavinin başında ve tedavi süresince basilin antitüberkülo ilaçlara karşı rezistan durumu araştırılmalıdır.
 6. Eşit toksiteli ilaçlar beraber kullanılmamalıdır. Örneğin, Streptomycin, Kanamycin, Viomycin eşit toksiteli ilaçlardır.
 7. İlaçların yan etkileri dikkatle izlenmeli ve bunları zamanında ortaya çıkarmak için gerekli tetkikler yapılmalıdır. Örneğin, uzun zaman Streptomycin alanlarda ve bilhassa yaşlılarda odyometrik kontrol, epileptik veya psikotik hastalarda Cyclocerine'in dikkatli bir kontrol altında kullanılması, Pyrozinamide ve Rifampicin alanlarda SGOT, SGPT ile karaciğerin kontrolü.
 8. Antibiyogramın (Hassasiyet testinin) rezistansı göstermesine rağmen ilaçların verilmesi âşikar klinik, radyolojik ve bakteriyolojik iyilik sağlıyorsa ilaca devam etmelidir. Bunun akside olabilir. Basillerin verilen ilaçlara hassas olduğunun bildirilmesine rağmen hastalık kötüye gidiyorsa ilaç kesilmeli, yeni bir kombinasyon tertiplenmelidir.
- (14-45-43)

Hangi Hastalar Tedaviye Alınmalıdır ? :

1. Balgam, mide suyu ve diğer muayene materyalinde tüberküloz basili bulunanlar.
2. Belirli aralıklarla çekilen akciğer filmlerinde lezyonlarda ilerleme veya gerileme görülen tüberküloz şüpheli şahıslar.

3. Tüberküloza bağlanan veya tüberküloza bağlanması muhtemel kavitesi bulunanlar.

4. Plörezi, perikardit, menenjit, peritonit gibi seroza tüberkülozu belirtisi bulunanlar.

5. Bronş tüberkülozu, tüberküloz ampiyemi.

6. Tüberkülini müsbet olan üç yaşında veya daha küçük BCG'siz çocuklar (Hiç biri olmasa bile bu yaşta enfeksiyonu aldığı kabul edilerek tedavi edilir) .

7. Son bir yıl içinde tüberkülin testleri menfiden müsbete dönenler.

8. Akciğer dışı organların (Böbrek, mafsalsal, kemik, barsak veb) tüberküloz tabiatlı hastalıkları.

Akciğerinde inaktif lezyon taşıyanlarda kemoterapi gerekmez. Zira ilaçlar üreme halinde olmayan basillere etki göstermezler. Yalnız inaktif lezyon taşıyan ve kan şekeri kontrol altına alınamıyan diyabetiklerde, uzun süre steroid alanlarda (örneğin bronşial astma, sebebi ile) ve gene inaktif lezyon taşıyan silikotiklerde 5 mg/kg İNH'la bir nevi kemoproflaksi gereklidir.

Basil çıkaran bir tüberkülozlu ile yakın temasta bulunmuş tüberkülinli menfi şahıslarda 6 ay müddetle ve tüberkülozlu bir aile içinde bulunan yeni doğmuşlarda BCG yapılmadan bu muhitte kaldığı müddetçe, İNH ile kemoproflaksi yapılmalıdır. İNH'dan başka bir ilaç kemoproflaksi'de kullanılamaz. (14)

Kemoterapinin etkisi bakteriyolojik, anatomik veya biyokimik ve farmakolojik faktörlere bağlı olarak incelenebilir. (45)

Bakteriyolojik Faktörler :

Tüberküloz basilleri, aerop olduklarından oksijen basıncı yüksek bulunan ortamlarda, özellikle açık kavitelere ve kavite duvarlarında (ekstraselluler) hızla çoğalarak kısa sürede 1-100 milyonu bulurlar. Buna karşılık, kapalı kazeöz odaklarda ya da epitel hücreleri ile makrofajlar içinde (Intraseluler) az sayıda basil bulunur ve bunlar uyku halinde (Dormant) değillerse çok düşük metabolik aktivite gösterirler. Bu tip lezyonlarda bakteri sayısı 10-10 bin arasındadır.

Lezyonlarda barınan basil topluluğu kütlesinin hastalığın gelişimi ve tedavisi bakımından çok büyük önemi vardır. Şöyleki herhangi bir antibakteriyel ilacın varlık veya yokluğuna bakmaksızın basiller çoğalma sürecinde ilaçlara dirençli mutant suşlarda üretirler. (7-33) Bu suşlar, birbirine bağımlı olmaksızın gelişir ve yaklaşık her 10-100 bin bölünmede her ilaca karşı bir tek dirençli mutant suş oluşur. Böylece ilaç tedavisi görmeyen bir hastanın akciğer kavitesinde 100 milyon basil biriktiğinde tüberküloz ilaçlarının her birine karşı dirençli yüzlerce, binlerce mutant suşlar bulunurlar. Basil florasının oluşturduğu bu topluluğun çoğunluğu ilaçlara duyarlı olsalar bile, bir kaç yüzü veya binlercesi tek bir ilaca karşı dirençlidirler. İki ilaca birlikte direnç geliştirebilir yada pek az sayıdadır. Tüberküloz basillerinin çoğalma hızı, diğer bakterilere oranla yavaş olmakla beraber ortalama 16-20 saatte bir bölünme olur.

Tüberküloz ilaçları, basillere sadece metabolik aktivite gösterdikleri, yani çoğaldıkları dönemde etkili olur ve onları yok ederler.

İnsanlarda hastalık odaklarında yapılan invitro ve invivo deneylerde taze, tedavi görmemiş hastalarda bakteri topluluğunun değişik metabolik aktivite gösterdikleri saptanmış ve buna göre basil topluluğu metabolik aktivite açısından başlıca dört grupta toplanmıştır.

A Grubu : Hızlı ve sürekli çoğalma yapan basil topluluğunu kapsar ; bunlar bakterisit ilaçlar tarafından yok edilirler.

B Grubu : Bu grupta, başlıca hücre içinde yerleşmiş metabolik aktivitesi düşük ; yani yavaş çoğalma eğilimi gösteren basiller bulunurlar. Makrofaj içinde ve kaviteleşmemiş kazeöz lezyonların asit ortamlarında bulunan bu basillere en etkili ilaç Pyrazinamid'dir.

C Grubu : Bu grupta, çoğu zaman uyku halinde bulunan ve ancak zaman zaman birkaç saatlik metabolik aktivite gösteren basiller bulunurlar. Bu grup basillere karşı etkili ilaç Rifampisin'dir. Diğer ilaçlarda böyle bir etki bulunmamaktadır.

D Grubu : Bu grupta hiç bir metabolik aktivite göstermeyen tamamen uykuda (Dormant) ve giderek ölüme mahkum basiller bulunurlar. Tüm tüberküloz antibakteriyelleri bu grup basillere karşı etkisizdirler.

Yapılan çalışmalarda Rifampisin ve Streptomycin 'in İsoniozid ile birlikte verilmesi evrensel olarak hemen hemen başarılı sonuçlar çıkarmıştır. Yani İNH ve RMB en etkili ilaçlardır, SM sonra gelir. EMB daha az etkilidir. P.A.S, THIO gibi ilaçlarda son sırayı almaktadır. (33)

Cornel Üniversitesinde Bay MC.Cune ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda en etkili iki sterilize ilaçları PZA ve RMB'dir. Bu ilaçların herhangi birisi İNH ile birlikte verilirse etki daha da artar. (33)

İ.N.H, en etkin bakterisit ilaç olarak belirlenmiştir ; ancak İNH'ın hızlı metabolik aktivite gösteren basillere karşı böylesine çok etkili olmasına karşın metabolik aktivite göstermeyen basillere karşı tamamen etkisizdir. Böylece uyku durumunda bulunan bu basiller lezyonlarda ve özellikle makrofajlarda yıllarca yaşamlarını sürdürmekte (Persistir) ve bir zaman sonra yeniden çoğalmaya başlamaları ile nükslere veya reaktivasyonla reenfeksiyonlara yol açmaktadırlar. Bununla beraber İNH, etkinliği toksite düşüklüğü ve ucuzluğu nedenleri ile bu olgularda uygulanmaktadır.

Hızla çoğalmakta olan basillerin bir kaç gün etkisiz kalmaları durumunda dirençli suşların gelişmesi, tedavi yetersizliğine veya nükslere yol açar ; bu gelişim, üzerinde durulması gereken çok önemli bir olgudur. Yukarıda izah edildiği gibi RMB ve PZA'nın değişik basil topluluklarına yönelik özgül ve etkin sterilizasyon sağlama yetenekleri tüberküloz tedavisi ve savaşımının kilit noktasını oluşturmaktadır. Şöyleki, RMB ve PZA'nın bu etkileri ile endojen ve reaktivasyonlar nüksler önlenmektedir.

Bu bulguların ışığı altında kemoterapinin amacı ;

1. Hastalarda hızla çoğalmakta olan hücre dışı basil topluluğunu, dirençle mutant suşlar ortaya çıkmadan yok etmek.

2. Ve sonra Kazeöz odaklarda hücre içinde yarı uyku durumundaki basilleri yok ederek lezyonlarda sterilizasyon sağlamaktır. (7)

TÜBERKÜLOZ İLAÇLARI :

Tüberküloz ilaçları major ve minör olarak son yıllara kadar sınıflandırılmakta idi. Bunlarda ;

a) İntraselüler ve ekstra selüler bakterisit ve bakteriostatik etkisi en yüksek olan ve toksisitesi diğerlerine nisbeten az olan 4 major ilaç ; İNH, RMB, SM ve EMB'dir.

b) Yukarıdakilerüne oranla etkisi az ve toksisitesi daha fazla olan 9 minör ilaç ; PZA, ETH, CS, PAS, DAT, TH, VM, KM, CM'dir. Buradaki değerlendirme ilacın intraselüler, ekstra selüler etkisine, bakterisit veya bakteriostatik oluşuna ve toksisitesine göre yapılmaktadır.

Son zamanlarda ise tüberküloz ilaçları etki derecelerine göre sınıflandırılmaktadır. Buna göre tüberküloz ilaçları üç grupta toplanır.

-Çok etkili ilaçlar ; INH, RMB, PZA .

-Etkili ilaçlar ; SM, EMB, ETHİO.

-Az etkili ilaçlar ; P.A.S, TH, KM, VM, CS, CM. (44-45)

Isoniazid (INH) :

1952 yılından beri tüberküloz tedavisinde kullanılan INH, bakterisit etkili, düşük toksisiteli, alınması kolay ve ucuz olması gibi nitelik ve özellikleri ile ideal bir kemoterapötik'tir.

INH, sentetik bir bileşiktir. Her organ tüberkülozunda ve tüberkülozun her devrinde kullanılır. Ağızdan alınan INH mide-barsak sisteminden kolaylıkla absorbe olarak bütün dokulara, hücrelere, vücut sıvılarına, kavitelere ve kazeöz lezyonlara yayılır. Alınan dozun % 70'i 24 saatte idrarla atılır.

INH'in serum yoğunluk düzeyi, ilacın serumda devamlı belirli bir düzeyde bulunmasından daha etkilidir. Bu nedenle kronik yetişkinlerde günlük 300 mgr dozun bir defada alınması, bölünmüş 3 doz halinde alınmasından daha yararlıdır. (8-11) Erişkinlerde 300-600 mgr günlük dozu tavsiye edenlerde vardır. (45)

Çocuklarda günlük doz bazı ülkelerde 5 mgr/kg bazılarında 10-15 mgr/kg. olarak kullanılır. Kemoproflaksi'de de 5 mgr/kg olarak uygulanır.

INH özellikle, aktif metabolizma durumundaki basillere etkilidir.

INH, karaciğerde asetilizasyonla inaktive edilir.

Rifampicine (RMP) :

1969 yılından beri tüberküloz tedavisinde kullanılan RMP Semi-Sentetik güçlü bir kemoterapötiktir.

RMP, basillerde RNA sentezini etkilemek yolu ile bakterisit etki yapar. Diğer tüberküloz ilaçlarına hassas veya dirençli olan basillere bakterisit etkisi yanında sterilizasyon yapma yeteneğindedir. Bu özelliği ile RMP, son yıllarda tüberkülozda kısa süreli tedaviye imkân sağlamış bulunmaktadır.

RMP, normal dokulara ve tüberkülozlu lezyonlara geniş şekilde dağılır ve başlıca karaciğer ve kısmen böbrek yolu ile dışarı atılır ; bir kısmı 24 saat kadar serumda kalır. Safrada ve idrarda yoğunluk çok yüksektir.

RMP'in yetişkinlerde günlük dozu 10-20 mg/kg olarak maksimum 600 mg.dır. Bunun tek doz halinde uygulanmasında serum düzeyi, bölünmüş dozlara oranla daha yüksektir. Ayrıca, yüksek dozun eliminasyonunda bölünmüş dozlara oranla daha yavaştır.

RMP normalde ağızdan alınır. Günlük tedavide 50 kg. ve daha yüksek ağırlıkta 600 mg, 50 kg.dan düşük ağırlıkta olanlarda 450 mg. uygulanır. Yaşlılarda ve zayıflarda daha düşük dozlar kullanılmalıdır.

İntermitant tedavide, haftada ikili uygulamada 600-900 mg. uygulanır. (8)

Pyrazinamide (PZA) :

1954 yılından beri bilinen ve fakat özellikle son yıllarda kısa süreli tedavi rejimlerinde ve tüberküloz menenjitisi tedavisinde uygulanan çok etkili bir kemoterapötiktir.

PZA'nın etki mekanizması bilinmemekle beraber bakterisit ve sterilizasyon yapma yetenekleri ile tedavide önemli bir yeri vardır.

PZA, özellikle asit ortamda PH: 5,8 ve daha düşük ve hücre içinde yani makrofajlarda bulunan ve yavaş üremekte bulunan basillere etkilidir.

PZA, yalnız intan tipi mikobakterilere etkilidir.ve bunlarda PZA'ya karşı primer direnç oranı çok düşük bulunmaktadır.

Streptomycine (SM) :

1946 yılından beri tüberküloz tedavisinde uygulanmakta olan SM, bakterisit nitelikli bir kemoterapötiktir ; basillerin ribozomları ile birleşerek protein sentezini etkiler. SM, diğer bakterisit ilaçlara direnç gelişmesini de önler.

SM, streptomycine sulphate olarak erişkinlerde günde ortalama bir gram dozda, çocuklarda 30-40 mgr/kg. olarak İ.M. enjeksiyon şeklinde kullanılır.

SM, bütün dokulara yayılır ; ancak hücre duvarından ve normal biolojik zarlardan geçemez. Fakat, seröz sıvılara ve özellikle menenjit gibi iltihaplı durumlarda yeterli yoğunlukta beyin-omurilik sıvısına geçer.

SM, injeksiyondan sonraki 24 saat içinde % 80-90 oranında hiç bir değişikliğe uğramadan böbreklerden dışarı atılır.

SM'in etkisi PH'ya oldukça bağlıdır ; alkalen ortamda bakterisid aktivite gösterir. Bu nedenle, hücre içinde ve kavite duvarındaki basillere hücre dışı basiller kadar etkili değildir.

SM, plasentadan fetusa geçer. (45-8)

Ethambutol (EMB) :

1961'den beri tüberküloz tedavisinde uygulanmakta olan EMB, sentetik bir kemoterapötiktir. Etkin mekanizması bilinmiyor ; bazı araştırmacılara göre bakterisid ve bazılarına göre de başlıca bakteriostatiktir. Buna göre, birinci sınıf ilaçlar arasında uygulanmakla beraber genellikle basillerde İNH, RMP ve SM gibi bakterisid ilaçlara direnç gelişimini önlemek amacı ile PAS ve THIA yerine kısa süreli rejimlerde kullanılmaktadır.

EMB ile diğer kemoterapötikler arasında çapraz direnç bulunmamaktadır.

EMB, gerek günlük ve gerek intermitant tedavide sabah yemeğinden 1-1,5 saat sonra bir defada alınır. (8) Bazı görüşlere göre de sabah aç karnına bir defada alınır. (45-44-22) Günlük doz, tedavinin başlangıcında 25 mg/kg. ve sonraları 15 mg/kg.dır. Ancak, yan etki görülürse doz 15 mg/kg altına düşülebilir. Çocuklarda bu doz 2-3'e bölünmüş olarak kullanılır. Haftada ikili intermitant tedavide 50 mg/kg uygulanır.

EMB, barsaklardan absorbe olur ; yarı yarıya böbrek ve barsaktan ve büyük bir kısmı hiç bir değişikliğe uğramadan dışarı atılır. % 15 kadarı oksidasyonla metabolize edilir.

Thiacetazone (THIA) :

THIA, bakteriostatik nitelikte bir kemoterapötiktir. 1946'da tedaviye girmiş olmasına karşın ancak 1963'den sonra, özellikle gelişmekte olan ülkelerde İNH'a karşı direnç gelişmesini önlemek amacı ile

geniş çapta uygulanmıştır. Son yıllarda EMB, THIA'nın yerini almış olmakla beraber gene de gelişmekte olan ülkelerde uuzluğu nedeni ile kullanılmaktadır.

THIA'nın günlük dozu erişkinlerde 150 mg'dır. Genellikle 100 mgr İNH ve 50 mgr THIA kombine edilmiş tabletler halinde kullanılır.

Para-Aminosalicylique (PAS) :

1946 yılında tüberküloz tedavisine giren PAS, birkaç yıl öncesine kadar İNH ve SM'e direnç gelişmesini önlemek amacı ile onlarla kombine olarak kullanılmakta idi. Günlük doz 150 mgr/kg'dır. Günümüzde bunun yerini EMB almıştır.

Ethionamide (ETHIO) ve Prothionamide (PROTH) :

ETHIO, 1956'dan, PROTH 1962'den beri kullanılan basillerde protein sentezini etkileyen bakterisit nitelikte kemoterapötiklerdir. Kimyasal yapı bakımından İNH'a benzerler. Özellikle ETHIO, ağızda madeni bir tat yapması nedeni ile ancak diğer ilaçlara rezistans gelişen hastalarda yedek rejim olarak nitelenen kombinasyonlarda kontrol altında kullanılır.

Her iki ilacında 250 mg'lık tablet veya draje şekilleri bulunur. Günlük doz 1'gr'dır. Günlük doz bir defada veya 2-3 defada bölünmüş olarak alınabilir. Çocuklarda doz 20 mg/kg'dır.

THIO ile PROTHIO, arasında çapraz direnç vardır. Şöyleki THIA'ya dirençli olan suşlar PROTHIO'e hassastırlar, fakat PROTHIO'e ya da ETHIO'e dirençli olan suşlar THIA'da dirençlidirler.

Cycloserine veya D.Cycloserine (CYC) :

CYC, hücre duvarını etkileyen zayıf bir kemoterapötiktir. Ancak, yedek rejimlerde ve en az 3 ilaçtan kurulu rejimlerde uygulanır ; yedek ilaçlardan kurulu bu rejimlerde ETHIO'e direnç gelişimini önlemede etkilidir. Diğer ilaçlarla çapraz reaksiyonu yoktur.

CYC'nin günlük dozu 500-750 mg'den yüksek olmamalıdır. Yüksek dozlar nörotoksisiteyi artırmaktadır. (21)

Kanamycin, Viomycin, Capreomycin :

Bunlar zayıf etkili ve ancak 3'lü kombinasyonlu yedek rejimlerde yer alan ve kontrol altında uygulanan kemoterapötiklerdir.

Toksisitelerinin yüksek olması nedeni ile pek fazla uygulama olanağı bulunamamıştır.

Bu üç ilaç arasında çapraz direnç vardır.

Tüberküloz ilaçlarının ; dozları, yan etkileri ve terapötik etkinlikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

TÜBERKÜLOZDA TEDAVİ : İLAÇLAR-DOZLAR-YAN ETKİLER-TERAPÖTİK ETKİNLİK

| İlaç | Dozlar | | Yan Etkiler | Etkinlik |
|---------------------------|-------------|-------------|---|---|
| | Günlük | Haftada 2 | | |
| İsoniazid | 5-10 mg/kg | 15 mg/kg | Periferik nevrit, Hepatotoksisite, dönüktü. | Hızla çoğalan basillere etkili. |
| Rifampicin | 10 mg/kg | 10 mg/kg | Hepatotoksisite, bulantı kusma, gripal sendrom trombositopeni akut böbrek yetmezliği. | Hızlı ve yavaş çoğalan basillere etkili. |
| Pyrazinamide | 30-35 mg/kg | 45-50 mg/kg | Hiperürisemi, ateş, hepatotoksisite, döküntü. | Hafif asit ortamda bulunan basillere etkili. |
| Streptomycin | 15-20 mg/kg | 25-30 mg/kg | Denge ve işitme bozukluğu, baş dönmesi, ataksi. | Nötr ve hafif alkalem ortamda hızla çoğalan basillere etkili. |
| Ethambutol | 15-25 mg/kg | 25-30 mg/kg | Optik nevrit, döküntü | Direnç gelişmesini önler |
| Ethionomide | 15-30 mg/kg | Uygulanmaz. | Bulantı, kusma, hepatotoksisite döküntü. | Direnç gelişmesini önler Yedek tedavide uygulanır. |
| Cycloserine | 10-20 mg/kg | Uygulanmaz. | Kişilik değişimleri, psikoz. | Direnç gelişmesini önler. |
| PAS | 150 mg/kg | Uygulanmaz. | Hepatotoksisite, bulantı, kusma. | Direnç gelişmesini önler. |
| Capreomycin Kanamycin. | SM dozunda | SM dozunda | Nefrotoksisite, ateş SM benzeri etkili. | Streptomycin tipinde etkili. |

TABLO : 1

KEMOTERAPİ REJİMLERİ :

Tüberkülozda ilaç rejimleri, tüberküloz kemoterapötiklerinin çeşitli kombinasyonlarını tanımlayan bir terimdir. Rejimler tüberküloz ilaçlarının gelişi güzel bir araya getirmesi ile değil, tedavi edilecek hastadaki lezyonların tipine, yaygınlığına ve balgamın mikroskopi veya kültürde müsbetliği gibi durumlara göre antibakteriyellerin etki mekanizmaları ve özellikleride dikkate alınarak bilinçli seçimi ile oluşurlar.
(7)

Halen tüberküloz tedavisinde iki tip tedavi rejimi kullanılmaktadır.

1. Standart kemoterapi;
2. Kısa süreli kemoterapi.

Standart Kemoterapi :

Standart tedavi rejimlerinde iki esas devre vardır.

1-Hücum tedavisi : 3-4 aylık başlangıç devresi olup ikili, üçlü veya dördümlü major ilaçlar kullanılır. Örneğin;

-INH+RMB, INH+SM, INH+RMP+SM, INH+SM+EMB veya INH+SM+THIA,
INH+SM+RMP+EMB.

2-İdame tedavisi : Hücum tedavisi sonunda bakteriyolojik radyolojik klinik ve laboratuvar bulgularında ileri derecede salah temin edildiği takdirde ; INH+EMB veya THIO+INH ile 8-10 aylık tedavi uygulanır. INH+RMP standart tedavinin esasını teşkil eder. (11)

Kısa Süreli Kemoterapi :

Kısa süreli kemoterapi, bakterisit ilaçlarla birlikte sterilizasyon sağlayan ilaçların kombinasyonundan ibarettir. Yapılan çalışmalarda RMP'nin taze vakalarda tedavi müddetini üçte bir nisbetinde kısalttığı görülmüştür. (11-17-19)

Böylece, bu rejimlerde INH, RMP, SM, PZA ve bazen EMB yer alırlar. EMB bakteriyostatiktir ; sterilizasyon etkisi de yoktur ; ancak EMB dirençli suşların gelişmesini engellemede yararlıdır.

Kısa süreli tedavi rejimleride iki devreden oluşur. Birinci devre 3-4 ilaçtan oluşan yoğun (hücum) tedavi devresi, ikinci devre

2-3 ilaç kombinasyonu ile yürütülen idame devresidir. Yoğun tedavi devresinde bu rejimlerle hemen daima dirençli mutant suşların gelişmesi önlenir ve ilaçların bakterisit etkisi ile bakteri florası yok edilir. İdame devresinde de sterilizasyon sağlanır.

Başlangıç yoğun tedavi devresi genellikle 2 ay uygulanır. 2'nci devrede 6-7 aylık sürede 2 ilaçtan kurulu günlük veya haftada ikili, üçlü (İntermitant) rejimler uygulanır. (TABLO-2)

KISA SÜRELİ TEDAVİ REJİMLERİ

| <u>Başlangıç Evresi</u> | <u>Süre : 2 ay</u> | <u>İdame Evresi</u> | <u>Süre 6-7 ay</u> |
|-------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| <u>İlaçlar</u> | <u>Uygulama</u> | <u>İlaçlar</u> | <u>Uygulama</u> |
| İNH+RMP+EMB | Günlük | İNH+RMP | Günlük |
| İNH+RMP+SM | Günlük | İNH+RMP | Günlük |
| İNH+RMP | Günlük | İNH+RMP | Haftada 2 |
| İNH+RMP+SM+PZA | Günlük | İNH+RMP+PZA | Haftada 2 |
| İNH+RMP+SM+PZA | Günlük | İNH+RMP | Haftada 2 |
| İNH+RMP+PZA | Günlük | İNH+RMP | Haftada 2 |
| | | İNH+RMP | Haftada 2 |

İNH+RMP+SM+PZA : Haftada 3 gün (süre : 4 ay), İNH+SM+PZA
Haftada 2 gün (Süre : 3 ay)

Çeşitli klinik araştırmalarda bu rejimlerle tedavide başarı oranı % 2'den az bulunmuştur.

Kısa süreli tedavinin yararları ; (22-7-30)

1. Tedavi süresi kısadır, dolayısı ile daha az ilaç tüketilir ve gider düşer.

2. Uzun süre hergün ilaç alınmanın hastalarda yarattığı ruhsal gerilim, kısa süreli tedavide azalır, hasta ile iş birliği daha sağlıklı yürür, tedavi yetersizliği azalır, tedaviyi uygulayan kuruluş veya hekim açısından gözetim süresi kısalmır.

3. İlaç miktarının azalması ile ilaç toksisitesi düşer.

4. Tedaviden sonra nüks görülen hastalarda aynı tedavi rejimi tekrarlanabilir.

Kısa süreli tedavinin sakıncası : Tedavinin kurallarına uygun şekilde uygulanmasında kısa süreli tedavinin hiç bir sakınca yoktur. Kısa süreli tedavinin başarılı olması başlıca şu üç esasa dayanmaktadır ;

1. Tedavinin gözetim altında yürütülmesi ve bu işlemde sorumluluğu yüklenen kurumun veya hekimin etkinliği.
2. Toplumun sosyal ve kültürel durumu.
3. Toplumun veya hastanın ekonomik durumu.

İntermitant Tedavi :

İntermitant tedavi uygulanması, ilaç dozlarının bir günden fazla aralıklarla genellikle haftada 2-3 kez alınmasıdır. İntermitant uygulamanın kuramsal temeli " ara periyot'a " yani tüberküloz basil kültürlerinin her hangi bir ilacın etkisinde kalması halinde basillerin yeniden çoğalabilmeleri için bir çok günlerin geçmesi olgusuna dayanır.

İntermitant tedavinin etkinliği hayvan deneylerinde ve karşılaştırılmalı klinik araştırmalarda gösterilmiştir. Örneğin ;

INH'in haftada ikili uygulanması günlük veya gün aşırı INH uygulanmasından daha üstün bulunmuştur.

RMP ve EMB'in intermitant tedaviye en uygun kemoterapötikler olduğu da araştırmalarda kanıtlanmıştır.

Başlangıç yoğun günlük tedaviden sonra haftada ikili veya üçlü intermitant uygulanmada örneğin 1 gr SM+10 mg/kg INH etkili bulunmuştur. Ayrıca, bu rejim bir hayli ucuzdur. Buna karşılık, günlük INH ile birlikte intermitant SM asla uygulanmamalıdır ; çünkü bu uygulama ile ilaçlara direnç riski artmaktadır.

THIA intermitant rejimlerde yararlı bulunmamıştır.(18-7)

Tedavi Rejimlerinin Seçimi :

Tedavi rejimlerinin seçiminde hastaların bakteriyolojik durumlarının dikkate alınması gerekir. Bu açıdan tedavi rejimlerini şu gruplarda toplayabiliriz ;

1. Taze, tedavi görmemiş hastalar :
 - a) Mikroskopi ve kültür müsbet.
 - b) Mikroskopi menfi, kültür müsbet.
 - c) Mikroskopi ve kültür menfi hastalar.

2. Tedavi görmemiş primer dirençli hastalar ;

3. Tedavi görmüş dirençli hastalar ;

1-a) Taze tedavi görmemiş mikroskopi ve kültür müsbet hastalar;

Bu hastalar genellikle kaviteli veya yaygın lezyonludur ; lezyonlarda bol sayıda basil içerirler. Bu grup hastalarda standart veya kısa süreli rejimler uygulanır. Bu rejimlerle tedavide bakteriyolojik nüks oranı çok düşüktür. Bazı hastalarda tedavinin kesilmesinden sonraki yıllarda hastalık görülmektedir. Ancak, araştırmalarda bunların tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde oturduğu ve dolayısı ile eksojen reinfeksiyonla hastalanmış olabilecekleri izlenimi vermektedir. Son zamanlarda yürütülen araştırmalarda özellikle kısa süreli rejimlerin 6 aylık uygulamasında yeterli olduğu gösterilmiştir.

1-b) Taze, tedavi görmemiş, mikroskopi menfi, kültür müsbet hastalar ;

Araştırmalar ve klinik uygulamalarda alınan sonuçlara göre bu tip hastalarda 6 aylık tedavi yeterli bulunmuştur. Nüks oranı % 10'dan azdır. 6 ay süreli tedavide uygulanan rejimler tablo 3'de gösterilmiştir.

6 AY SÜRELİ TEDAVİ REJİMLERİ

| <u>Başlangıç Tedavi</u> | <u>Süre : 2 ay</u> | <u>İdame Devresi</u> | <u>Süre : 4 ay</u> |
|-------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| INH+RMP+PZA | Günlük | INH+RMP | Haftada 2 |
| INH+RMP+EMB+PZA | Günlük | INH+RMP | Haftada 2 |
| INH+SM+RMP+PZA | Haftada 3 gün. | Süre : 6 ay | |

TABLO : 3

1-c) Taze, tedavi görmemiş, mikroskopi ve kültür menfi hastalar ;

Bu grup hastalarda 4'lü ilaç kombinasyonunun 4 ay süre ile haftada 3 gün uygulanmasında % 99 oranında başarılı sonuç alınmaktadır; 4 ay : $INH_3 + RMP_3 + PZA_3 + SM_3$ (Haftada 3 gün).

2- Tedavi görmemiş primer dirençli hastalar ;

Primer yada inisial direnç, taze, tedavi görmemiş hastalarda ilaçlara direnç bulunmasını tanımlar. Bu olgular genellikle dirençli hastalardan infekte olmakla gelişirler.

Primer ilaç direnci çoğu kez İNH ve SM'e yada her ikisine karşıdır. Araştırmalar kısa süreli tedavide belirtilen İNH, SM, RMP ve PZA'dan kurulu rejimlerle İNH veya SM'e direnç bulunan vakalarda başarılı sonuçlar alındığı saptanmıştır. Yeterki RMP ve PZA'ya karşı direnç bulunmasın.

2 ay : İNH+RMP+PZA+SM, 6 ay RMP+PZA (Haftada 2). Diğer taraftan İNH,RMP ve SM'e karşı üçlü direnç bulunan hastalarda başarılı sonuç alınması pek olağan görülmemektedir. Bu olay RMP'li rejimlerin düzenlenme ve uygulanmalarında çok dikkatli olmak gerektiğini vurgulamaktadır. İNH ve SM gibi major ilaçlar yanında RMP'ye de direnç gelişmesi durumunda tedavi yetersiz kaldığı gibi bu hastalardan infekte olacak yeni kuşuklarda da tedavide başarılı sonuç alınamayacak ve dolayısı ile tüberküloz savaşında beklenen hedeflere ulaşmak gerçekleşmeyecektir.

3- Tedavi görmüş, ilaçlara dirençli hastaların yinelenmeli tedavisi ;

Bu durum tedaviye karşın hastalarda reaktivasyon yada nüks gelişmesi ile tanımlanır. İlaçların iyi kombine edilememesi yada hastaların düzensiz, yetersiz, bilinçsiz tedavileri sonucu gelişir. Tedavinin 4-6'ncı ayları sonunda hastada halen basil müsbetliğinin devamı bakteriyolojik direnç gelişiminin bir belirtisidir. Bu hastalarda ilaç seçimine girmeden önce bazı hususların vurgulanmasında yarar vardır.

-Mümkünse geçmişte uygulanan kemoterapi hikayesinin saptanması,

-Direnç araştırmasında kuşkusuz en güvenilir bilgi antibiyogramdır. Ne varki laboratuvar sonucu 3 ay sonra alınır ve antibiyogram tekniğini her zaman her yerde uygulayacak laboratuvar yoktur.

-Yedek ilaçlara karşı hassasiyet araştırma tekniğide zor olduğundan her bakteriyoloji laboratuvarında uygulanmamaktadır.

-Çapraz reaksiyon dikkate alınmalıdır.

-Yedek ilaçların yan etkileride önemlidir.

-Böbrek hastalığı, hepatit gibi hastalıklarda bazı ilaçların uygulanmasında tehlikeli olabilir. Bu durumda ilaç dozlarının düşürülmesi düşünülebilirse de bu da kanda ilaç yoğunluk düzeyinin düşüklüğüne yol açarak ilaçtan beklenen etki sağlanamaz.

- Hastaların önemli bir kısmı alkolik, psikiyatrik veya yaşlıdır ; Bunlarla tedavide işbirliğini sağlamakta zordur.

-Yedek ilaçlar pahalıdır. Buda hasta ve Devlet açısından önemli bir problemdir. (7-12)

Bütün bu bilgiler, başlangıç tüberküloz tedavisinde ilaç rejimi ve uygulanmasında direnç gelişmesini önleyecek nitelikte olması gereğini vurgulamaktadır. Bunun için tedavi sorumluluğunu yüklenen görevlilerin hastaların bu duruma gelmelerini önlemeleri gerekir.

Dirençli Hastalarda İlaç Seçimi :

Tedavi süresinde veya sonrasında direnç gelişen hastalar fazlası ile rahatsız değilse ve restriktif akciğer hastalığı varsa antibiyogram sonucu gelinceye kadar tedaviyi ertelemekte yarar vardır. Buna karşılık uzun süre beklemek hastaya zararı olacaksa hastanın daha önce kullanmadığı ilaçların kombinasyonu ile yeni bir rejim düzenlenir ve uygulanmaya geçilir. Antibiyograma göre tedavi düzenlenmesi sonraya bırakılır.

Örneğin : Eğer hasta İNH+SM+RMP'den kurulu üçlü bir rejimde ise bu rejimde PZA yer almadığına göre yeni tedavi rejimi İNH+PZA+ETHİO+CYC'den kurulabilir. Bu hastalarda, İNH'a karşı da direnç gelişmiş olabilir, fakat genel izlenim İNH dirençli olgularda bile bu antibakteriyel tedavi rejiminde bulunmalıdır.

Dirençli hastalarda tedavi süresi 12 aydır.

Antibiyogram inceleme olasılığı bulunan koşullarda uygulanabilecek bir tedavi rejiminde şöyledir ;

Hastanın balgamı antibiyogram incelenmesine alındıktan sonra eğer İNH ve / veya RMP'ye karşı direnç şüphesi varsa ;

-İNH+RMP+SM+PZA'dan kurulu rejim günlük olarak 6-8 hafta devam edilir. Bundan sonra dozlar ve uygulama haftada ikili rejime çevrilir, 6-8 hafta devam edilir.

-Böylece geçen toplam üç veya dört aylık süre sonunda antibiyogram sonucu alınır. Eğer basiller İNH ve RMP'ye duyarlı iseler PZA ve SM tedaviden kaldırılır ; İNH+RMP haftada ikili rejimde 9 ay uygulanır.

-Eğer basiller İNH veya RMP'den birine dirençli iseler, dirençli olan tedaviden çıkarılır ve geri kalan üç ilaç ile tedavi 9 ay sürülür.

-Eğer basiller İNH ve RMP'nin ikisine birden dirençli iseler kısa süreli tedavi artık söz konuzu değildir. PZA+SM+EMB ile 18-24 aylık tedavi uygulanır.

İki aylık süre sonunda balgam menfiye dönüşürse SM kesilerek PZA-EMB kombinasyonu ile tedavinin 18-24 aylık süresi tamamlanır.

-Antibiyogram yapılmadan uygulanmakta olan rejime tek bir ilacın eklenmesi sakıncalıdır.

TÜBERKÜLOZDA KENDİLİĞİNDEN ŞİFA :

Kemoterapiden önceki yıllarda immünite eksikliği bulunmayan, mil-roskoku müsbet hastaların yaklaşık 1/3'nün kendiliğinden şifa buldukları görülmüştür. Ancak, kendiliğinden şifa yavaş gelişir ve nükslere sebep olur.

TÜBERKÜLOZDA STEROİD TEDAVİSİ :

Kortiko steroid'ler antienflamatuar ve antiallerjik ilaçlardır. Bağ dokusu reaksiyonuna mani olarak fibrozisi önler, hastalığın sekelsiz veya az sekel ile iyileşmesini temin eder.

Kortikosteroidlerin verilme endikasyonları ;

1. Tüberküloz tabiatlı menenjit ve perikarditler.
2. Milier tüberküloz.
3. Pnomoni, bronko pnomoni kazeöz gibi ağır toksik ve aksüdeti tüberküloz şekilleri.
4. Tüberküloz tabiatlı plörezi ve peritonite verilme endikasyonu mutlak değildir. Verildiği takdirde sıvının erken rezorbsiyonunu temin eder. Kortikosteroidler vakasına göre günde 40-50 mg. Prednisone veya diğer derivelerininin bu miktara uyan dozları ile başlanır, 20 ile 30 gün içinde 10 gm'ya inilir. Bu doz ile bir ay devam edilebilir. Plörezilerde ortalama 2-3 hafta müddetle verilmesi yeterlidir. (14)

TÜBERKÜLOZDA REZİSTANS :

Hasas Suşlar : Antitüberküloz ilaçlarla asla temas etmemiş vahşi suşlar olup, bu ilaçlara umumiyetle uniform bir şekilde cevap verirler.

Rezistan Suşlar : İlacın daha yüksek konsantrasyonlarında üreyebilmeleri ile hasas suşlardan ayrılırlar. (32-41)

Rezistansın oluş mekanizması ;

1. İlacın mikroorganizma tarafından fazla miktarda tahribi,
2. Mikroorganizmanın ilaca karşı permeabilitesinin azalması,

3. İlaç ile bir enzimin bünyesine girişte rekabet eden bir metabolitin fazla miktarda sentezi.

4. Metabolizmanın ilaç tarafından inhibe edilen yoldan değil, değişik bir yoldan geçerek tamamlanması, (44-41-25)

İlaça karşı direnç hadisesinde adaptasyon fenomeninin rol oynadığı genel olarak kabul edilmektedir. Tüberküloz lezyonunda mevcut bakteri topluluğundaki bakterilerin çoğu tüberküloz ilaçlarına karşı hasas olduğu halde, bazıları bir kısım ilaçlara dirençlidirler. Bakterilerin üremesi sırasında genotip fenomeni nedeni ile mutasyonla dirençli türlerin ortaya çıktığı kabul edilmektedir.

İlaç etkisi altında rezistan tipler engellenmeden çoğalırken duyarlı olan basiller engellenmekte hatta bazıları ölmekte ve seçme (Seleksiyon) bir süreç sonucu rezistan topluluk teşekkül etmektedir. Mutasyona sebep olarak bakteriler arasında cinsel birleşme (Konjugasyon) genetik materyalin makrofajlar aracılığı ile bir mikroorganizmadan diğerine geçişi (Transdüksiyon) ve bakteriye bir kısım yeni D.N.A molekülü ilavesiyle yeni bir D.N.A türünün ortaya çıkması (Transformasyon) göstermektedir.

Bu nedenle basillerin D.N.A halkasının sentezinde normalden sapmalar olur ve bu değişikliğe bağlı olarak mutasyonla rezistan türler meydana gelir. Bu değişik tiplerin her birinde değişik fiziki, kimyevi ve biyolojik özellikler bulunur. (45-44-41-25-10-39)

Bugün için rezistan oluşumunda kabul edilen teori mutasyon ve mutasyon suçlarının antitüberküloz tedavi sırasında seleksiyonu teorisi dir. Tüberküloz ilaçlarından birine dirençli olan bakterilerin bir kısmının, diğer tüberküloz ilaçlarına duyarlı olması kombine tedavinin etkinliğini ve önemini ortaya koymaktadır.

REZİSTANS ÇEŞİTLERİ :

1- Primer Rezistans : Daha evvel hiçbir antitüberküloz tedaviye tabi tutulmamış hastadan üretilen basillerin bir veya bir kaç ilaca dirençli olması halidir.

2- Çapraz Rezistans : Bir ilaca karşı direnç kazanan basilin henüz kullanılmamış diğer ilaçlarda dirençli olmasınada çapraz rezistans denir. Bu ilaçların kimyasal yapıları birbirine yakındır. Bunlar benzer şimik fonksiyonla tesir ederler ve basilin aynı metabolik reaksiyonunu bloke ederler.

Örneğin ; İNH ile türevleri arasında, streptomycin, kanamycin ve viomycin arasında ; Ethionamide ile Thioacetazone arasında çapraz rezistans vardır.

3- Sekonder Rezistans : Az veya uzun süreli tedaviden sonra mikroorganizma popülasyonunda ilaçlara karşı oluşan direnç sekonder rezistans denir.

(14-2-34)

MATERYAL VE METOD

Materyalimizi ; 1-Nolu Verem Savaşı Dispanseri , 2-Nolu Verem Savaşı Dispanseri ve Devlet Hastanesi Göğüs Kliniğinde 1980-1985 yılları arasında kayıtlı bulunan ve hassasiyet testleri mevcut akciğer tüberkülozlu 50 hasta oluşturmaktadır. Hastaların 13'ü kadın, 37'si erkektir.

Laboratuvar protokol defterinden ; İNH, SM, RMP, EMB ile ilgili hassasiyet sonuçları çıkarıldı. Verem Savaşı Dispanserleri ve Göğüs Hastanesi kliniğinden ilgili akciğer tüberkülozlu hastaların dosyaları çıkarıldı.

Dosyalar ;

Yaş, cins, ikâmetgah (merkez, merkez dışı) , tedavi durumu (muntazam, gayrimuntazam) , radyolojik değerlendirme (Taze-eski , tek taraflı-iki taraflı, minimal-orta derecede ilerlemiş-çok ilerlemiş lezyon) yönleriyle incelendi.

Bu bulguların tüberkülozun ilaçla tedavisinde ve tüberkülostatiklere karşı direnç oluşumu üzerindeki etkileri araştırıldı.

B U L G U L A R

Akciğer tüberkülozlu 50 hastanın 37'si erkek (% 74) , 13'ü kadındır (% 26) . Erkeklerde rezistans oranı (18 hastada) % 48,9 kadınlarda (5 hastada) % 38,4 oranındadır. Erkek/Kadın oranı 2,8/1'dir.

Vakalarımızın en genci 13, en yaşlısı 70 yaşında idi. Hastaların yaş gruplarına göre dağılım oranları aşağıda (Tablo:4'de) gösterilmiştir.

| <u>Yaş Grupları</u> | <u>Hasta Sayısı</u> | <u>% Oranı</u> |
|---------------------|---------------------|----------------|
| 10-19 | 9 | 18 |
| 20-29 | 15 | 30 |
| 30-39 | 9 | 18 |
| 40-49 | 8 | 16 |
| 50-59 | 4 | 8 |
| 60-69 | 4 | 8 |
| 70 ve yukarısı | 1 | 2 |
| TOPLAM : | 50 | 100 |

TABLO : 4 (Yaş gruplarına göre Akciğer tüberkülozlu hastaların dağılım oranı).

Hastaların çoğunu (15 hasta) % 30, 20-29 yaş grubu olduğu ve 40-yaş grubundan sonra giderek azaldığı görülmektedir.

10-19 (9 hasta) yaş grubunda da önemli bir artış (% 18) dikkat çekmektedir.

Hastalarımızın 15'i (% 30) merkez (Diyarbakır), 35'i (% 70) merkez dışında ikamet etmekte idi. Merkez'de ikamet eden hastaların 6'sını (% 40), merkez dışında ikamet eden hastaların ise 20'sini (% 57,1) ilalara dirençli olduğu görüldü.

Tedavi durumu : (Muntazam, gayrimuntazam)

Hastalarımızın 23'ü (% 46) muntazam tedavi görmüş, 27'si (% 54) gayrimuntazam tedavi görmüşlerdir.

Gayrimuntazam tedavi gören hastaların 6'sı (% 40) merkezde ikamet etmekte idi. 21'i ise (% 60) merkez dışında ikamet etmekte idi.

Gayrimuntazam tedavi gören hastaların 8'i (% 29,9) tüm ilaçlara hasas, 19'u (% 70,1) ilaçlara dirençli bulundu.

Radyolojik Değerlendirme : Hastalarımızın radyolojik değerlendirilmesi ;

- a) Minimal lezyon - orta derecede ilerlemiş lezyon-çok ilerlemiş lezyon.
- b) Tek taraflı - iki taraflı.
- c) Taze vaka - eski vaka şeklinde yapıldı.

-a şıkındaki radyolojik değerlendirme 50 vakada aşağıda (Tablo 5'de) gösterilmiştir.

| <u>Radyolojik Değerlendirme</u> | <u>Vaka Sayısı</u> | <u>%-Oranı</u> |
|---------------------------------|--------------------|----------------|
| Minimal Lezyon | 1 | 2 |
| Orta Derecede İlerlemiş lezyon. | 7 | 14 |
| Çok İlerlemiş lezyon | 42 | 84 |
| TOPLAM : | 50 | 100 |

Tablo 5'de görüldüğü gibi vakalarımızın çoğunluğunu (% 84) çok ilerlemiş lezyonu bulunan hastalar oluşturmaktadır.

-Vakalarımızın 24'ü (% 48) taze, 26'sı (% 52) eski vakalardır.

-Vakalarımızın 13'ünde (% 26) tek taraflı akciğer lezyonu , 37'sinde (% 74) iki taraflı akciğer lezyonu görülmüştür.

Hassas suşlarla enfekte hastaların radyolojik değerlendirilmesi aşağıda (Tablo : 6'da .) görülmektedir.

| <u>Radyolojik Değerlendirme</u> | <u>Vaka Sayısı</u> | <u>%-Oranı</u> |
|---------------------------------|--------------------|----------------|
| Minimal Lezyon | 0 | - |
| Orta Derecede İlerlemiş Lezyon | 2 | 8,3 |
| Çok İlerlemiş Lezyon | 22 | 91,7 |
| TOPLAM : | 24 | 100 |

TABLO : 6

Hassas suşlarla enfekte hastaların ortalama 3-5 ay sonra çekilen kontrol grafilerinin değerlendirilmesi (Tablo : 7'de) görülmektedir.

| <u>Radyolojik Değerlendirme</u> | <u>Vaka Sayısı</u> | <u>%-Oranı</u> |
|---------------------------------|--------------------|----------------|
| Lezyonlarda Artma | 2 | 8,3 |
| Minimal Düzelmeye | 4 | 16,6 |
| Orta Derecede Düzelmeye | 11 | 45,8 |
| İleri Derecede Düzelmeye | 7 | 29,3 |
| TOPLAM : | 24 | 100 |

TABLO : 7

Tablo 7'de de görüldüğü gibi hassas suşlarla enfekte hastaların çoğunluğu (% 45,8'i) orta derecede radyolojik düzelme göstermişlerdir. Toplam radyolojik düzelme gösteren vaka sayısı ise 22'i hastada (% 91,7 görülmüştür.

Minimal radyolojik düzelme gösteren 4 vakanın (% 8,3) : 2'si eski ve aynı zamanda gayrimuntazam tedavi görmüşlerdir. Diğer ikisi ise gayri muntazam tedavi gören taze vakalardır.

Dirençli suşlarla enfekte hastaların radyolojik değerlendirilmesi (Tablo : 8'de) aşağıda görülmektedir.

| <u>Radyolojik Değerlendirme</u> | <u>Vaka Sayısı</u> | <u>%-Oranı</u> |
|---------------------------------|--------------------|----------------|
| Minimal Lezyon | 1 | 3,8 |
| Orta Derecede İlerlemiş Lezyon | 5 | 19,2 |
| Çok İlerlemiş Lezyon | 20 | 77,0 |
| TOPLAM : | 26 | 100 |

TABLO : 8

Dirençli suşlarla enfekte hastaların ortalama 3-5 ay sonra çekilen kontrol grafilerinin değerlendirilmesi (Tablo : 9'da) gösterilmiştir.

| <u>Radyolojik Değerlendirme</u> | <u>Vaka Sayısı</u> | <u>%-Oranı</u> |
|---------------------------------|--------------------|----------------|
| Lezyonlarda Artma | 1 | 3,84 |
| Düzelme Görülmeyen | 14 | 53,87 |
| Minimal Düzelme Görülen | 5 | 19,23 |
| Orta Derecede Düzelme Görülen | 3 | 11,53 |
| İleri Derecede Düzelme Görülen | 3 | 11,53 |
| TOPLAM : | 26 | 100 |

TABLO : 9

Tablo 9'da görüldüğü gibi dirençli suşlarla enfekte hastaların 14'ünde (% 53,87) radyolojik düzelme görülmemiş ve 1 hastada da (% 3,84) lezyonlarda artma görülmüştür.

Radyolojik düzelme ise 11 hastada (% 42,3) oranında görülmüştür.

Radyolojik düzelme görülmeyen dirençli suşlarla enfekte 14 hastanın (% 53,87) ; 13'ü (% 92,8) gayrimuntazam tedavi görmüş sadece 1 hasta (% 7,12) muntazam tedavi görmüştür. Ayrıca, 12 hasta (% 85,7) eski vakalardır. 2 hastada (% 14,3) yeni hastalar idi.

İlaç rezistansı sadece bir ilaca karşı 6 hastada (% 42,8) , 2 ilaca karşı 6 hastada (% 42,8) , 3 ilaca karşı rezistans 2 hastada (% 14,4) görüldü.

İleri derecede radyolojik düzelme görülen dirençli suşlarla enfekte 3 hastanın ; 3'üde (% 100) taze vakalar olup, aynı zamanda 3'ü de muntazam tedavi görmüşlerdir. Tek ilaca karşı direnç 2 hastada 2 ilaca karşı direnç 1 hastada görülmüştür.

Başka bir anlatımla ; hassas suşlarla enfekte akciğer tüberkülozlu hastaların 18'i (% 75) taze vakalar, 6'sı (% 25) eski vakalardır. Yine hassas suşlarla enfekte akciğer tüberkülozlu hastaların 16'sı (% 66,6) muntazam tedavi görmüş 8'i ise (% 33,4) gayrimuntazam tedavi görmüşlerdir.

Buna karşın dirençli suşlarla enfekte akciğer tüberkülozlu hastalardan 8'i (30,9) taze vaka, 18'i ise (% 69,1) eski vakalardır. Hastaların 7'sinin (% 26,1) muntazam tedavi gördüğü, 19 hastanın da (% 73,9) gayri muntazam tedavi gördüğü saptanmıştır.

-Hassasiyet testlerinin değerlendirilmesi ; Akciğer tüberkülozlu hastalarımızın (50 hasta) 24'ü (% 48) tüm ilaçlara hassas, 26'sı (% 52) ise birveya daha fazla ilaçlara dirençli bulundu.

Tek başına İNH, SM, RMP ve EMB'ye karşı oluşan ilaç direnci, adı geçen ilaçların ikili ve üçlü kombinasyonlarındaki sayılarının ilavesi de yapılarak bulunmuştur;

Buna göre :

İNH'a : (23 hastada) % 46
SM'e : (11 hastada) % 22
RMP'ye : (7 hastada) % 14
EMB'ye : (- -) - -

direnç saptandı.

İNH+SM kombinasyonuna ilaç direnci 5 hastada (% 19,2)

İNH+RMP kombinasyonuna ilaç direnci 2 hastada (% 7,7)

İNH+SM+RMP kombinasyonuna ilaç direnci 4 hastada (% 15,3)

oranında görülmüştür.

Ayrıca, ilaç isimleri gözetilmeden tek ilaca karşı direnç iki ilaca karşı direnç ve üç ilaca karşı direnç şu oranlarda bulunmuştur.

Tek ilaca direnç : (15 hastada) % 57, 7
İki ilaca direnç : (7 hastada) % 27, 0
Üç ilaca direnç : (4 hastada) % 15, 3
Dört ilaca direnç : Görülmedi.

AKCİĞER TÜBERKÜLOZLU 50 VAKANIN DEĞİŞİK YÖNLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

| NO | ADI SOYADI PROT. | CİNS-YAŞ | İKAMETGAH | TEDAVİ DURUMU | RADYO.DEĞERLEN. | KONT.RADYO. | ANTİBİYÖGRAM SONUCU İNH,SM,RMP,BMB. | | | |
|----|---------------------|----------|-------------|---------------|--------------------------------------|----------------------------|--|---|---|---|
| 1 | H.A/7932 | E-52 | Merkez Dışı | Gayrımuntazam | Eski,tek taraflı çok ilerlemiş L. | Değişme görülmedi | R | H | H | H |
| 2 | R.K/1250 | E-47 | Merkez Dışı | Gayrımuntazam | Taze,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Değişme görülmedi | R | R | R | H |
| 3 | M.Ş/14776 | E-51 | Merkez Dışı | Gayrımuntazam | Eski iki taraflı çok ilerlemiş L. | Minimal Düzelme | H | H | H | H |
| 4 | A.S/2630 | E-46 | Merkez | Gayrımuntazam | Eski,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Değişme görülmedi | R | H | H | H |
| 5 | A.İ/16274 | E-30 | Merkez | Muntazam | Taze,iki taraflı çok ilerlemiş L. | İleri derecede düzelme. | H | H | H | H |
| 6 | H.B/2817 | K-25 | Merkez Dışı | Muntazam | Taze,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Orta derecede düzelme. | H | H | H | H |
| 7 | K.A/137 | K-65 | Merkez Dışı | Gayrımuntazam | Eski,tek taraflı çok ilerlemiş L. | Değişme görülmedi | R | H | H | H |
| 8 | H.A/17356 | E-51 | Merkez Dışı | Muntazam | Taze,tek taraflı çok ilerlemiş L. | Orta derecede düzelme. | H | H | H | H |
| 9 | H.Ç/17799 | E-18 | Merkez | Muntazam | Taze,tek taraflı çok ilerlemiş L. | Orta derecede düzelme. | H | H | H | H |
| 10 | Ş.H/843 | K-24 | Merkez Dışı | Muntazam | Taze,iki taraflı çok ilerlemiş L. | İleri derecede düzelme. | H | H | H | H |
| 11 | Z.M/1191 | K-45 | Merkez Dışı | Muntazam | Taze,tek taraflı orta derecede L. | Orta derecede düzelme. | H | H | H | H |

AKCİĞER TÜBERKÜLOZLU 50 VAKANIN DEĞİŞİK YÖNLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

| ADI SOYADI PROT. | CİNS-YAŞ | İKAMETGAH | TEDAVİ DURUMU | RADYO.DEĞERLEN. | KONT.RADYO | ANTİBİYOGRAF SONUCU İNH, SM, RMP, EMB | | | |
|---------------------|----------|-------------|---------------|---------------------------------------|------------------------------|--|---|---|---|
| S.Ç/1213 | E-33 | Merkez | Gayrımuntazam | Taze,iki taraflı çok ilerlemiş L. | İleri derecede düzelmeye. | H | H | H | H |
| K.A/1310 | E-23 | Merkez Dışı | Muntazam | Taze,tek taraflı minimal Lezyon. | Minimal düzelme | R | H | H | H |
| M.B/1354 | E-19 | Merkez | Gayrımuntazam | Eski,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Lezyonlarda artma | H | H | H | H |
| A.B/1384 | K-13 | Merkez Dışı | Muntazam | Eski,tek taraflı orta derecede L. | Değişme görülmedi | R | R | H | H |
| A.Ö/2816 | E-41 | Merkez | Muntazam | Taze,tek taraflı ileri derecede L. | İleri derecede düzelmeye | R | H | H | H |
| R.T/1415 | E-27 | Merkez | Gayrımuntazam | Eski,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Düzelmeye görülmedi | R | R | H | H |
| H.B/- | E-25 | Merkez | Muntazam | Taze,iki taraflı orta derecede L. | Orta derecede düzelmeye. | H | H | H | H |
| H.E/740 | E-28 | Merkez Dışı | Gayrımuntazam | Eski,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Minimal düzelme | H | H | H | H |
| Z.Ç/791 | K-20 | Merkez Dışı | Gayrımuntazam | Eski,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Düzelmeye görülmedi | R | R | R | H |
| M.D/770 | E-44 | Merkez Dışı | Muntazam | Taze,iki taraflı çok ilerlemiş L. | İleri derecede düzelmeye. | H | H | H | H |
| M.G/801 | E-20 | Merkez Dışı | Gayrımuntazam | Eski,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Minimal düzelme | R | R | H | H |

AKCİĞER TÜBERKÜLOZLU 50 VAKANIN DEĞİŞİK YÖNLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

| NO | ADI SOYADI PROT. | CİNS-YAŞ | İKAMETGAH | TEDAVİ DURUMU | RADYO. DEĞERLEN. | KONT. RADYO. | ANTİBİYOGRAF SONU İN, SM, RMP, EMI | | | |
|----|---------------------|----------|-------------|---------------|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|---|---|---|
| 23 | M.T/- | E-22 | Merkez | Muntazam | Taze, iki taraflı çok ilerlemiş L. | İleri derecede düzelmeye. | R | H | R | H |
| 24 | H.I/702 | E-35 | Merkez Dışı | Gayrimuntazam | Eski, iki taraflı çok ilerlemiş L. | Değişme görülmedi. | R | R | H | H |
| 25 | E.M/7729 | E-60 | Merkez Dışı | Gayrimuntazam | Eski, tek taraflı çok ilerlemiş L. | Düzelme görülmedi. | R | H | H | H |
| 26 | M.P/4975 | E-61 | Merkez Dışı | Gayrimuntazam | Eski, iki taraflı orta derecede L. | Orta derecede düzelmeye. | H | H | R | H |
| 27 | H.Ö/4845 | E-17 | Merkez Dışı | Gayrimuntazam | Taze, iki taraflı çok ilerlemiş L. | Düzelme görülmedi. | H | H | R | H |
| 28 | M.A/9065 | K-30 | Merkez Dışı | Muntazam | Taze, tek taraflı çok ilerlemiş L. | İleri derecede düzelmeye. | R | H | H | H |
| 29 | C.A/5218 | E-20 | Merkez | Muntazam | Eski, iki taraflı çok ilerlemiş L. | Orta derecede düzelmeye. | R | R | H | H |
| 30 | Ç.O/737 | E-15 | Merkez Dışı | Gayrimuntazam | Taze, iki taraflı çok ilerlemiş L. | Lezyonlarda artma | H | H | H | H |
| 31 | E.G/335 | K-16 | Merkez | Muntazam | Taze, tek taraflı orta derecede L. | İleri derecede düzelmeye. | H | H | H | H |
| 32 | M.K/874 | E-30 | Merkez Dışı | Gayrimuntazam | Eski, çok ilerlemiş iki taraflı L. | Düzelme görülmedi. | R | R | R | H |
| 33 | A.D/781 | E-33 | Merkez Dışı | Gayrimuntazam | Eski, iki taraflı çok ilerlemiş L. | Düzelme görülmedi | H | R | H | H |

AKCİĞER TÜBERKÜLOZLU 50 VAKANIN DEĞİŞİK YÖNLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

| NO | ADI SOYADI PROT. | CİNS-YAŞ | İKAMETGAH | TEDAVİ DURUMU | RADYO.DEĞERLEN. | KONT.RADYO. | ANTİBİYOGRAF SONUC | | | |
|----|---------------------|----------|-------------|---------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------|----|-----|-----|
| | | | | | | | İN | SM | RMP | EMB |
| 34 | F.D/763 | K-15 | Merkez | Muntazam | Taze,iki taraflı çok ilerlemiş L. | İleri derecede düzelm. | H | H | H | H |
| 35 | İ.1/757 | E-22 | Merkez | Gayrimuntazam | Taze,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Minimal düzelme. | R | H | H | H |
| 36 | F.E/751 | K-30 | Merkez Dışı | Gayrimuntazam | Eski,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Lezyonlarda artma | R | H | H | H |
| 37 | H.C/737 | E-14 | Merkez | Muntazam | Eski,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Orta derecede düzelm. | H | H | H | H |
| 38 | H.Y/725 | E-39 | Merkez Dışı | Muntazam | Eski,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Orta derecede düzelm. | H | H | H | H |
| 39 | H.Ç/36209 | E-40 | Merkez Dışı | Muntazam | Taze,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Orta derecede düzelm. | H | H | H | H |
| 40 | M.T/32570 | E-41 | Merkez Dışı | Gayrimuntazam | Eski,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Minimal düzelme. | H | H | H | H |
| 41 | H.M/36357 | E-22 | Merkez Dışı | Muntazam | Taze,tek taraflı orta derecede L. | Orta derecede düzelm. | R | H | H | H |
| 42 | M.K/37006 | E-27 | Merkez | Muntazam | Taze,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Orta derecede düzelm. | H | H | H | H |
| 43 | A.Ç/36828 | E-70 | Merkez Dışı | Gayrimuntazam | Eski,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Minimal düzelme. | H | H | H | H |
| 44 | M.B/35614 | E-24 | Merkez Dışı | Muntazam | Taze,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Orta derecede düzelm. | H | H | H | H |

AKCİĞER TÜBERKÜLOZLU 50 VAKANIN DEĞİŞİK YÖNLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

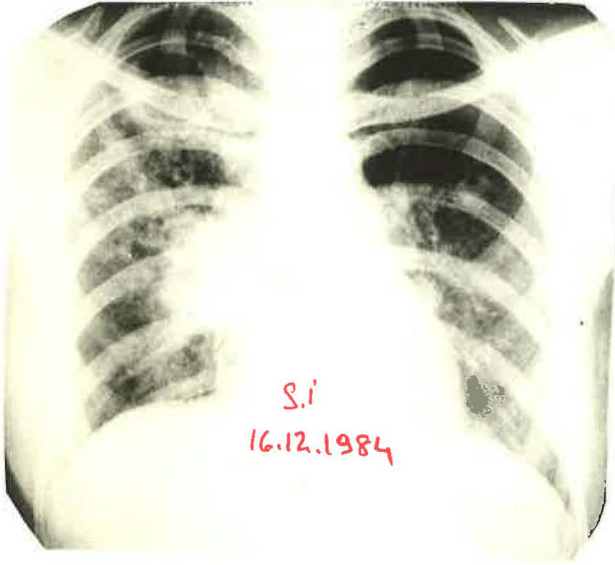
| NO | ADI SOYADI FROT. | CİNS-YAŞ | İKAMETGAH | TEDAVİ DURUMU | RADYO.DEĞERLEN. | KONT.RADYO. | ANTİBİYOGRAF SONUCU İNH, SM, RMP, EMB. | | | |
|----|---------------------|----------|-------------|---------------|--------------------------------------|----------------------------|---|---|---|---|
| 45 | R.K/12560 | E-48 | Merkez Dışı | Gayrımuntazam | Eski,tek taraflı orta derecede L. | Minimal düzelme. | R | R | H | H |
| 46 | R.A/370 | E-40 | Merkez | Gayrımuntazam | Eski,tek taraflı çok ilerlemiş L. | Düzelme görülmedi. | R | H | R | H |
| 47 | K.A/- | K-62 | Merkez Dışı | Gayrımuntazam | Eski,tek taraflı çok ilerlemiş L. | Düzelme görülmedi. | R | H | H | H |
| 48 | N.B/285 | K-27 | Merkez Dışı | Gayrımuntazam | İki taraflı,taze çok ilerlemiş L. | Orta derecede düzelme. | H | H | H | H |
| 49 | A.Ö/137 | E-29 | Merkez Dışı | Gayrımuntazam | Eski,iki taraflı çok ilerlemiş L. | Minimal düzelme. | R | H | H | H |
| 50 | S.İ/162 | E-21 | Merkez Dışı | Muntazam | Taze,iki taraflı çok ilerlemiş L. | İleri derecede düzelme. | H | H | H | H |

VAKA TAKDİMLERİ

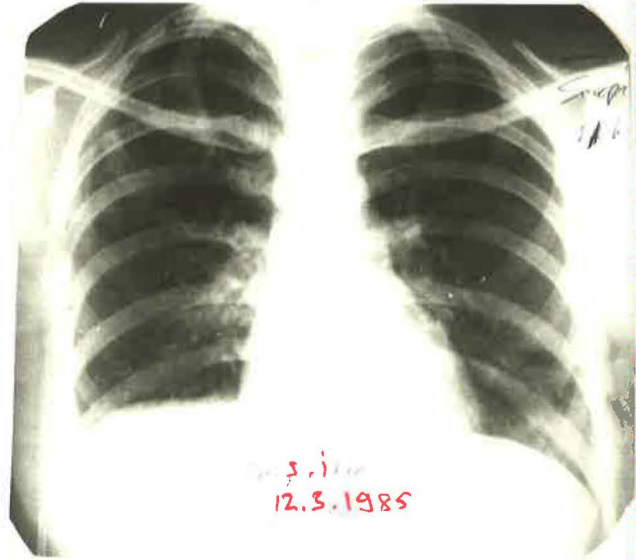
S.İ/162, 22 yaşında, ev hanımı, Elazığ'lı.

Radyolojik Değerlendirme ; (Resim-1) Taze, iki taraflı çok ilerlemiş akciğer tüberkülozu. B.K. müsbet, Sedim 75 mm/s. Antibiyogram sonucu İNH, SM, RMP, EMB'ye hassas. Kullandığı ilaçlar ; SM+İNH+RMP+PZA. Müntazam tedavi görmüş.

Kontrol Radyolojisi ; (Resim-2) Lezyonlarda ileri derecede düzme görüldü, B.K.menfi, sedim 35,mm/s. bulundu.



Resim-1

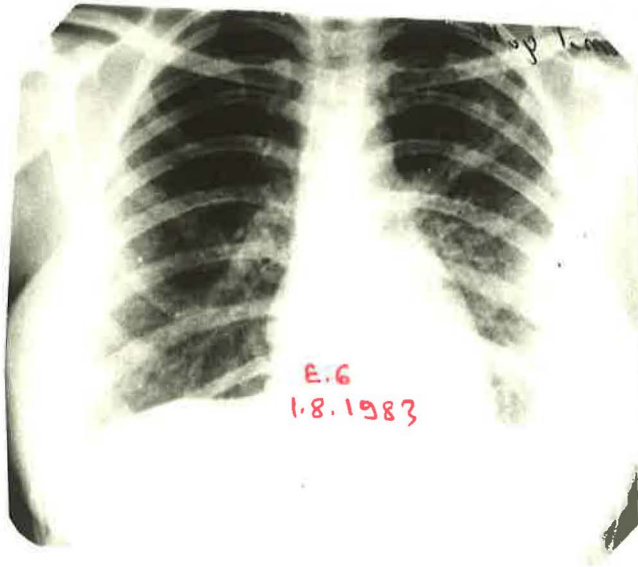


Resim-2

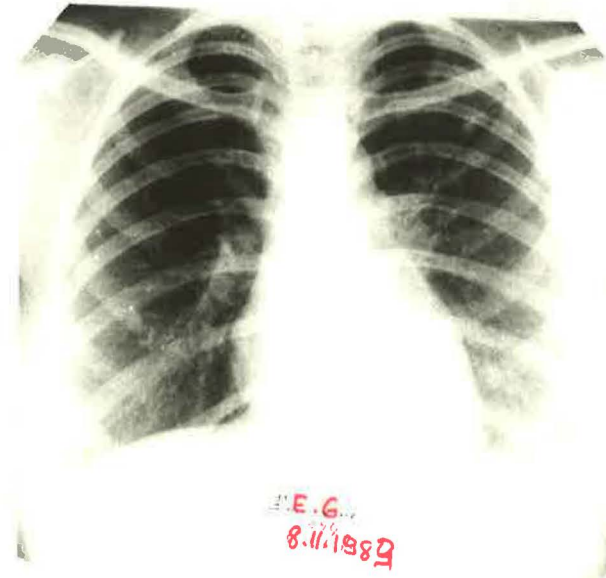
E.G/335, 16 yaşında, ev hanımı, Diyarbakır'lı.

Radyolojik Değerlendirme ; (Resim-3) Taze, tek taraflı orta derecede ilerlemiş akciğer tüberkoluzu, B.K. menfi, Sedim. 90 mm/s. Antibiyogram sonucu ; İNH, SM, RMP, EMB'ye hassas. Kullandığı ilaçlar ; SM+RMP+İNH+EMB. Muntazam tedavi görmüş.

Kontrol Radyolojisi (Resim-4) Lezyonlarda ileri derecede düzelme görüldü. B.K. menfi, sedim 20 mm/s. bulundu.



Resim-3

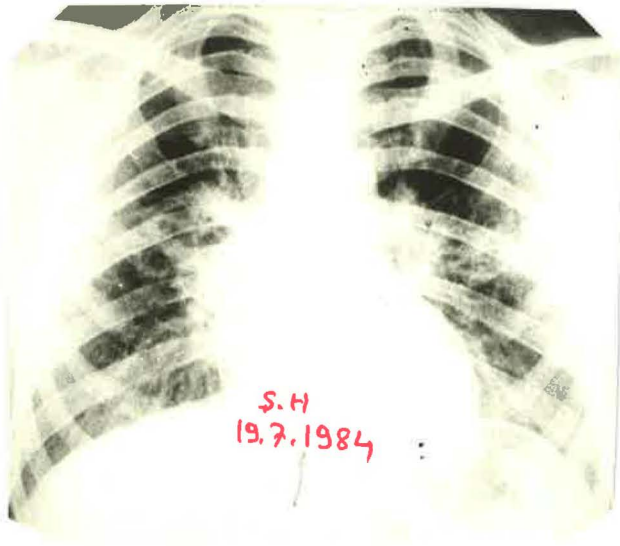


Resim-4

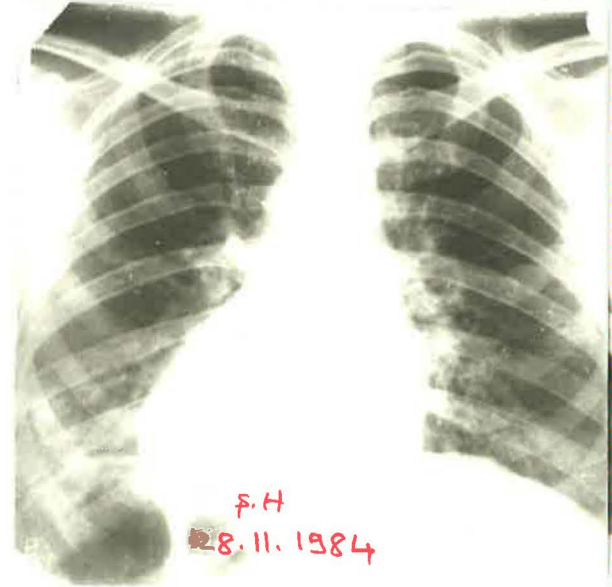
Ş.H/843, 24 yaşında, ev hanımı, Bismil'li.

Radyolojik Değerlendirme ; (Resim-5) Taze, iki taraflı çok ilerlemiş akciğer tüberkülozu. Antibiyogram Sonucu ; İNH, SM, RMP, EMB'ye hassas . Kullandığı ilaçlar ; SM+İNH+RMP+İNH-TH. Muntazam tedavi görmüş.

Kontrol Radyolojisi ; (Resim-6) Lezyonlarda ileri derecede düzelme görüldü.



Resim-5

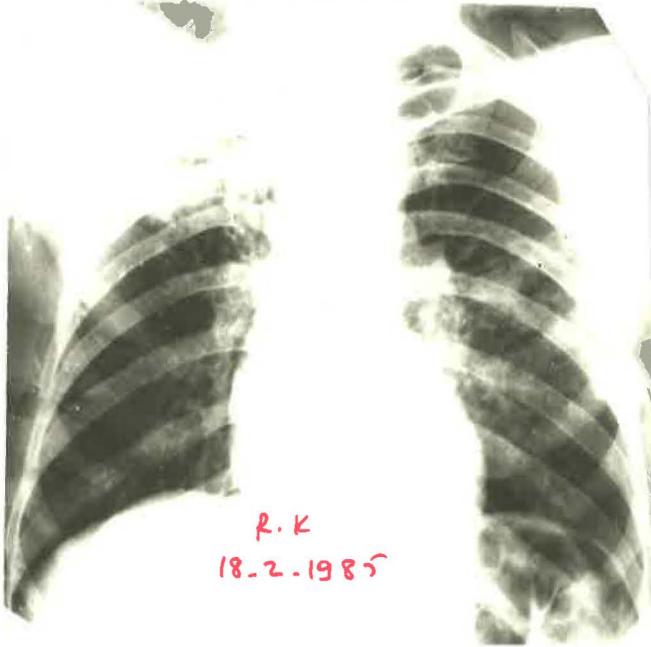


Resim-6

R.K/1250, 47 yaşında, çiftçi, Kulp'lu.

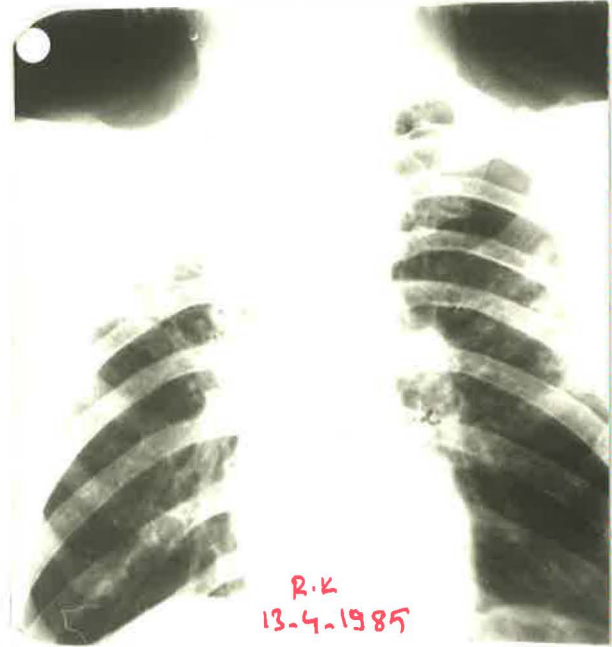
Radyolojik Değerlendirme ; (Resim-7) Taze, iki taraflı çok ilerlemiş akciğer tüberkülozu. Antibiyogram Sonucu ; İNH, SM, ve RMP'ye dirençli, EMB'ye hassas. Kullandığı ilaçlar ; SM+İNH+RMP+PZA+EMB. Gayrimuntazam tedavi görmüş.

Kontrol Radyolojisi ; (Resim-8) Lezyonlarda düzelme görülmedi.



R.K
18.2.1985

Resim-7



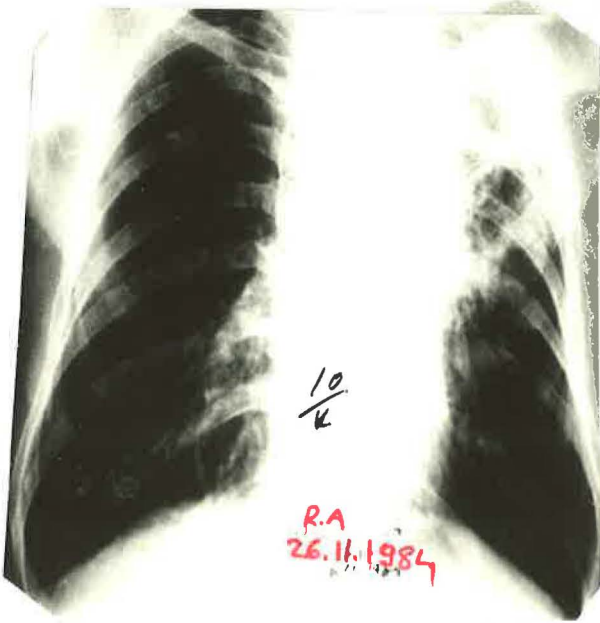
R.K
13.4.1985

Resim-8

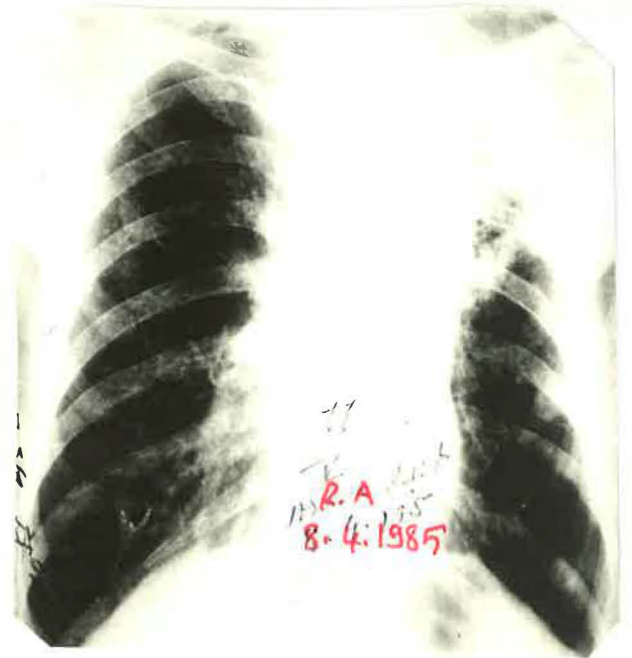
R.A/370, 40 yaşında, serbest meslek, Diyarbakır'lı.

Radyolojik Değerlendirme ; (Resim-9) Eski, tek taraflı çok ilerlemiş akciğer tüberkülozu. Antibiyogram Sonucu ; İNH ve RMP'ye dirençli, SM ve EMB'ye hassas bulundu. Kullandığı İlaçlar ; SM+İNH+RMP+EMB+PZA+TH. Gayrimuntazam tedavi görmüş.

Kontrol Radyolojisi ; (Resim-10--) Lezyonlarda düzelme görülmedi.



Resim-9

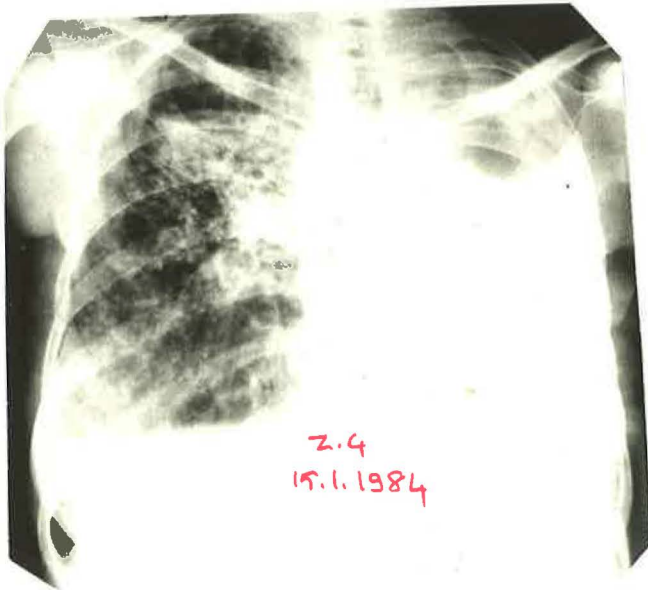


Resim-10

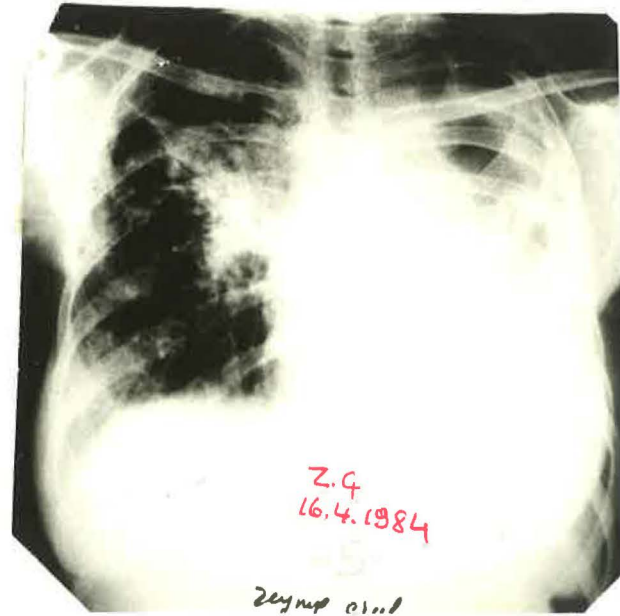
Z.Ç/791, 20 yaşında, ev hanımı, Batman'lı.

Radyolojik Değerlendirme ; (Resim-11) Eski, iki taraflı çok ilerlemiş akciğer tüberkülozu. B.K. müsbet, Sedim. 65 mm/s. Antibiyogram Sonucu ; İNH, SM ve RMP'ye dirençli, EMB'ye hassas bulundu. Kullandığı İlaçlar ; İMH+SM+RMP+TH. Gayrimuntazam tedavi görmüş.

Kontrol Radyolojisi ; (Resim-12) Lezyonlarda düzelme görülmeydi. B.K.müsbet, Sedim 45 mm/s.



Resim-11



Resim-12

T A R T I Ő M A

1960 yıllarında yapılan örnekleme prevalans çalışmalarında ; yaklaşık % 25 oranında aktif hasta bulunmuş, daha sonra yoğun aşı uygulamaları ve tedavi neticesi tüberkülozda prevalansın % 1-1,5 oranına kadar düştüğü bildirilmiştir.

1981 yılında Türkiye'nin değişik bölgelerinde yapılan prevalans çalışmaları sonucunda ise tüberküloz prevalansının artmakta olduğu ve % 3,6 oranında aktif hasta bulunduğu belirtildi. (4)

Dış etkenler ve tüberküloza maruz kalma olasılığı erkeklerde fazla olduğu için, tüberküloz erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir.(37)

Serimizde erkek hasta % 74, kadın hasta % 26 oranında bulunmuştur.(Erkek/Kadın hasta oranı 2,8/1'dir) Erkeklerde rezistans oranı % 48,9, kadında % 38,4 bulunmuştur.

Akciğer tüberkülozunda, tüberküloza karşı hassasiyette yaşın önemli bir yeri vardır. Süt çocuklarında primer tüberkülozu müteakip çok ağır tüberküloz tablolarının ve özellikle menenjit tüberküloz, miliyer tüberküloz meydana geldiği, 5 yaşta bülüş çağı arasında tüberküloza yakalanma oranının çok düşük olduğu, bülüşü takiben ani bir yükselme gösterdiği, ileri yaşlarda tekrar azaldığı kabul edilmektedir. (45)

Saygun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 20-44 yaş grubunda olanlar akciğer tüberkülozlarının çoğunluğunu teşkil etmiştir. (37)

Serimizde hastalarımızın çoğunluğunu (15 hasta-% 30),20-29 yaş grubunun oluşturduğu görülmektedir. İkinci sırayı ise (9 hasta-% 18) 30-39 yaş grubu ve aynı hasta sayısı ve yüzde oranı ile 10-19 yaş grubunun oluşturduğu görülmektedir. 49 yaş ve yukarısında önemli bir düşüş olduğu saptanmıştır.(4 hasta-% 8)

Serimizde dikkati çeken durum 10-19 yaş grubunun ikinci sırayı almasıdır. Kanımızca, bu durum bölgemizde tüberküloz enfeksiyon riskinin ve tüberküloz prevalansının yüksek olmasından ileri gelmektedir.

Hastalarımızın 15'i (% 30) merkez (Diyarbakır içi) ' de ikâmet etmekte, 35'i (% 70) ise merkez dışında ikâmet etmektedirler. Merkezde ikâmet eden hastaların 6'sının (% 40) ilaca dirençli olduğu, merkez dışında oturan hastaların ise 20'sinin (% 57,1) ilaçlara dirençli olduğu görülmüştür.

Bu fark kanımızca merkez dışında ikâmet etmekte olan hastaların; ulaşım ve benzeri ekonomik nedenlerle zamanında ilgili sağlık kuruluşlarına müracaat edemeyişi ve birsüre ilaçsız kalmalarından ileri gelmektedir.

Kemoterapide genel prensipler bölümünde de izah edildiği gibi ; ilaçlar uygun dozda ve kesintisiz alınmalıdır. Hastalığın durumuna göre gerekli tedavi süresi içerisinde ilaçlar bırakılmamalı veya eksik alınmamalıdır. (14-45-44)

Her ne kadar günümüzde hemen her hastayı tedavi kabiliyeti rejimler mevcutsa da alınan neticeler çok düşüktür. Tatmin edici olmayan bu durum için en mühim sebep ilaç alımındaki intizamsızlıktır. Güney Hindistan'da yapılan bir araştırmada tedavi altındaki hastaların; % 10-u ölmüş veya bölgeyi terk etmiş, % 27'si tedavi merkezine gelmeyi red etmiş, geri kalanlardan da yalnız % 47'si almaları gereken ilaçların 4/5'ini almak için tedavi servislerine müracaat etmişlerdir. Bu durumda % 90'dan fazla başarı potansiyeli bulunan şimiyoterapinin başarısı % 50'nin altında bir başarı göstermiştir. (40)

Serimizde hastaların 23'ü (% 46) muntazam tedavi görmüş, 27'si (% 54) gayrimuntazam tedavi görmüştür.

Gayrimuntazam tedavi gören hastaların 6'sı (% 40) merkezde ikâmet ederken, 21'i ise (% 60) merkez dışında ikâmet etmekte idi. Yani, gayrimuntazam tedavi gören hastaların çoğunluğunu merkez dışında ikâmet etmekte olan hastalar oluşturmaktadır.

Yine gayrimuntazam tedavi gören hastaların 8'i (% 29,9) tüm ilaçlara hassas bulunurken, 19'u (% 70,1) bir veya daha fazla ilaca dirençli bulunmuştur.

Gayrimuntazam tedavinin kanımızca sebepleri şunlardır ;

1. Hastaya gerekli bilgi verildiği halde, hasta uzun süre ilaç almanın zaruretini idrak edemeyecek kadar cahildir.

2. Hasta semptomları ortadan kalktığı ve kendisini iyi hissettiği zaman, başka tedaviye gerek kalmayacağına inanmaktadır.

3. Yan tesirler gözüktüğü zaman veya semptomlar hastanın beklediği kadar süratli geçmediği takdirde hasta kendisinin yanlış tedavi edildiği şüphesine kapılmaktadır.

Hasta dışındaki sebepler ise ;

1. Hastaya hastalığı hakkında yeterince bilgi verilmemiştir.

2. Bazı problemler tüberkülozun sebebiyet verdiği ıztıraptan daha baskılı olmuştur. (Örneğin ; açlık, borçlar gibi ekonomik sebepler ve anarşi benzeri sebepler) Bugibi sebepler hastaların tedavilerini bıraktırabilir.

3. Bazı hastalar işini kaybetme endişesi, veya tüberküloza bağlı sosyal damgalanmadan korktuğu için ilgili sağlık kurumuna müracaat etmeyebilir.

4. Bazı hastaların ilk müracaatlarını ilgili kişi ve kuruluşlar yerine tüberküloz konusunda yeterince bilgilenmemiş kişilere yapması da tedaviyi olumsuz yönden etkilemektedir.

Serimizde radyolojik değerlendirme yapıldı ; vakaların 24'ü (% 48) taze, 26'sı (% 52) eski vakalardır.

Hassas suşlarla enfekte hastaların 22'si (% 91,7) radyolojik düzelme gösterirken, rezistan suşlarla enfekte hastaların 11'inde (% 42,3) radyolojik düzelme görülmüştür.

Bu iki hasta grubu arasındaki radyolojik düzelme farkı ; ilaç direncinden ziyade tedavinin muntazam olup olmamasına ve vakaların

taze veya eski oluğlarından kaynaklanmaktadır. Şöyleki ; radyolojik düzelme görülmeyen rezistan suşlarla enfekte 14 (% 53,87) hastanın ; 13'ü (% 92,8) gayrimuntazam tedavi görmüş, sadece 1 (% 7,2) hasta muntazam tedavi görmüştür. Ayrıca, bu hastaların 12'si (% 85,7) eski hastalar olup, taze hasta sayısı sadece 2 (% 14,3) olarak bulunmuştur.

İleri derecede radyolojik düzelme gösteren rezistan suşlarla enfekte 3 hastanın 3'ünde (% 100) muntazam tedavi görmüş ve aynı zamanda 3'ünde (% 100) taze vakalardır.

Öte yandan hassas suşlarla enfekte akciğer tüberkülozlu hastaların tümünün 18'i (% 75) taze, 6'sı (% 25) eski vakalardır. Yine hassas suşlarla enfekte akciğer tüberkülozlu hastaların ; 16'sı (% 66,6) muntazam tedavi görmüş, 8'i (% 33,4) gayrimuntazam tedavi görmüştür.

Rezistan suşlarla enfekte akciğer tüberkülozlu hastaların ise ; 8'i (% 30,9) taze vaka, 18'i (% 69,1) eski vakalar olup, 7'si (% 26,1) muntazam tedavi gördüğü halde, 19'u (% 73,9) gayrimuntazam tedavi görmüşlerdir.

Yukarıda mukayeseli bir şekilde verdiğimiz bilgilerden sonra ; hassas suşlarla enfekte akciğer tüberkülozlu hastalarda görülen radyolojik düzelme (% 91,7) farkı ile, rezistan suşlarla enfekte akciğer tüberkülozlu hastalarda görülen radyolojik düzelme (% 42,3) farkının ; ilaç rezistansından ziyade aynı zamanda rezistan vakaların çoğunun gayrimuntazam tedavi görmüş eski vakalar olması ile açıklanabilir.

Ülkemizde tüberküloz ilaçlarının hassasiyet ve direnç durumları birçok araştırmalarda yer almıştır.

Gürsel (25), yaptığı bir çalışmada ; INH'a hassas % 52,4 , limit % 15,4 ve dirençli % 32,2 suş saptamıştır. SM'e direnç % 32,7 oranında bulunmuştur. Yine, Gürsel'in yaptığı diğer çalışmalarda ise (27) INH'a % 54,7, SM'e % 42,3 dirençli suş tespit edilmiştir. Bu oran çalışmada bölgelere göre farklı bulunmuştur. Örneğin ; Trakya'da INH'a % 50,3, SM'e % 39,2, orta Anadolu'da da INH'a % 57,1, SM'e % 42,4, Ege bölgesinde ise ; INH'a % 60,1, SM'e % 53,5 oranlarında rezistan suşlar bulunmuştur.

Fıratlı (20), yaptığı bir çalışmada ; INH'a % 57,65, SM'e % 47,2 rezistan suş belirtmiştir. Ayrıca, INH+SM'e % 14,6 rezistans bulmuştur.

İki major ilaca rezistans : % 25, 81

Üç major ilaca rezistans : % 21, 9

oranında bulunmuştur.

Aral ve arkadaşlarının (28), yaptıkları bir çalışmada ; INH'a % 53,6, SM'e % 48,7 rezistan suş tesbit edilmiştir. RMP ve EMB'ye karşı herhangi bir rezistan suş bulunmamıştır ve aynı çalışmada 1966 yılından 1969 yılına kadar 4 yıllık ortalama bulunduktan sonra ;

Tek major ilaca direnç : % 20,60

İki major ilaca direnç : % 24,30

Üç major ilaca direnç : % 18,57

oranlarında bulunmuştur.

Başkökün (15), yaptığı bir çalışmada ; INH'a % 42,5 oranında, SM'e % 35,6 oranında rezistan suş bulunmuştur.

Kocaçitak'ın (31), açıklamasına göre Hong-Kong Tüberküloz Dispanserlerinde ilaç direnci INH'a karşı % 62 ve SM'e karşı % 41 oranında bulunmuştur.

Öztaşkent (35), 1966-1971 yıllarında izole ettiği suşlardan % 35'inin INH'a, % 22,3'nün de SM'e dirençli olduğunu saptamıştır.

Keleşoğlu (29), yaptığı bir çalışmada INH'a % 45, SM'e % 31 oranında dirençli suş saptamıştır.

Saatçi ve arkadaşları (36), yaptıkları çalışmada ; EMB ve RMP kombinasyonlarında % 3,3'lük direnç saptadıklarını belirtmişlerdir.

Akkaynak (3), Tüberküloz Epidemiyolojisi üzerine yaptığı bir çalışmada izole ettiği humanuz tipi basillerin ; INH'a % 30,5, SM'e % 22,0 oranında direnç saptamıştır.

Selroos (39), Finlandiya'da major ilaçlardan INH'a % 47, SM'e % 27'lik bir direnç tesbit ettiğini belirtmiştir.

Saygun ve arkadaşlarının (38) yaptığı bir çalışmada ; 1981'de RMP'ye dirençli suş oranı % 0,72, SM'e % 9,35 oranında göstermiştir. INH+RMP kombinasyonuna % 3,59, SM+INH+RMP kombinasyonuna % 8,64 oranında direnç görülmüştür.

A.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kürsüsü'nün çalışma raporunda ; SM' direnç % 15,5, INH'a direnç % 2,9 ve SM+INH kombinasyonuna ise % 13,8 oranında direnç saptanmıştır. (13)

Gürocağ ve arkadaşlarının (24), yaptıkları bir çalışmada ;

| | |
|------------------|----------|
| Tek ilaca direnç | : % 62,2 |
| İki ilaca direnç | : % 36,4 |
| Üç ilaca direnç | : % 8 |

oranında bulunmuştur.

S.S.Y.B. Verem Savaşı Daire Başkanlığının bu konudaki 1984 yılı çalışma raporu şöyledir ;

| | |
|--------------|----------|
| INH'a direnç | : % 35,3 |
| SM'e direnç | : % 31,5 |

oranında bulunmuştur.

SM'e taze vakalarda % 13,1, eski vakalarda % 50,0 oranında direnç bulunmuştur.

| | |
|---------------|----------|
| RMP'ye direnç | : % 13,9 |
| EMB'ye direnç | : % 9,2 |

oranında bulunmuştur.

Gül ve arkadaşları (23), izole ettikleri mycobacterium suşlarının INH'a % 23,6, SM'e % 19,5 oranında dirençli olduğunu, RMP ve EMB'ye karşı dirençli suş tesbit edilemediğini belirtmişlerdir.

Yapılan araştırmalarda INH'a rezistans diğer antibakteriellere nazaran çok erken teşekkül eder. Sonra, P.A.S. (Perfüzyon şeklinde) daha sonrada SM'e rezistans meydana gelir.

Ayrıca, bazı araştırmacılar mycobacterium tüberkülozis suşlarında hassasiyet tayin metodlarının muhtelif laboratuvarlarda uygulanması sonucu farklı neticelerin olabileceğini belirtmişlerdir. (26-45-32)

Diğer bir çalışmada da (28), hassasiyet testleri arasındaki farklı neticelerin bölgeler arasındaki farklardan da ileri gelebileceği ve taramalarda tesbit olunanlarla, dispanserler ve hastanelerde tedavi görmekte olan hastalar arasında da rezistans farkları görülebileceği belirtilmektedir.

Biz yaptığımız çalışmada ;

INH'a : % 46

SM'e : % 22

RMP'ye : % 14

EMB'ye : -

oranında direnç tesbit ettik.

INH+SM kombinasyonuna : % 19,2

INH+RMP kombinasyonuna : % 7,7

INH+RMP+SM kombinasyonuna: % 15,3

oranında ve ;

Tek ilaca : % 57,7

İki ilaca : % 27,0

Üç ilaca : % 15,3

Dört ilaca : -

oranında dirençsaptanmıştır.

Bulgularımız literatür bulgularına uygunluk göstermektedir.

S O N U Ğ

Akciğer tüberkülozu prevalansı son yıllarda artma göstermiştir. Bu durum halen Türkiye'de ve bölgemizde halk sağlığı problemi olarak önemini muhafaza etmektedir.

Çalışmamızda incelemeye aldığımız 50 akciğer tüberkülozlu vakanın değişik yönleri ile incelenmesi aşağıdaki sonuçları vermiştir ;

1. Akciğer tüberkülozu erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir. (Serimizde erkek/kadın oranı = 2,8/1)

2. Akciğer tüberkülozlular , 20-29 yaş grubunda yoğunlaşmış olup (% 30) 49 yaşından sonra bu oran giderek azalmaktadır.

10-19 yaş grubunda da önemli bir artış görülmektedir.(% 18)

3. Merkez dışında ikâmet eden vakalarda ilaç direnci (% 57,1), merkezde ikâmet eden vakalara göre daha fazla bulunmuştur. (% 40)

4. Gayrimuntazam tedavi gören vakalarımızın oranı (% 54),muntazam tedavi gören vakalardan (% 46) fazla bulunmuştur.

Merkezde ikâmet eden vakaların merkez dışında ikâmet edenlere oranla tedaviyi daha muntazam yaptıkları görülmüştür.

Gayrimuntazam tedavi ilaç direncinide artırmaktadır.

5. 50 akciğer tüberkülozlu vakanın radyolojik değerlendirilmesi yapıldı ;

Çok ilerlemiş lezyon gösteren vakalar çoğunluğu teşkil etmektedir. (% 84) Eski vakalar (% 52), yeni vakalarda,(% 48) biraz fazla görülmüştür. İki taraflı akciğer lezyonu buluna vakalar (% 74), tek taraflı akciğer lezyonu gösteren vakalardan daha çoktur.

Hassas suşlarla enfekte akciğer tüberkülozlu hastalarda radyolojik düzelme (% 91,7), rezistan suşlarla enfekte akciğer tüberkülozlu hastalardan daha fazla görülmektedir. (% 42,3)

6. Vakalarımızın ilaç direnci araştırıldı ; en yüksek direnç INH'a (% 46) sonra SM'e (% 22) karşı bulundu. RMP'ye ise daha az bulundu (% 14). EMB'ye dirençli vaka görülmedi.

7. Çalışmamızda taze, muntazam tedavi gören vakalarda kemoterapinin başarılı olduğu, gayrimuntazam tedavi gören eski vakalarda ise kemoterapinin başarısız olduğu görülmüştür. Bu fark ilaç rezistansından ziyade etkili ve düzenli kemoterapinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

8. Vakalarımızdaki bulguların literatür verilerine çoğunlukla uygun olduğu görülmüştür.

Ö Z E T

1.Nolu Verem Savaşı Dispanseri, 2.nolu Verem Savaşı Dispanseri ve Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğinde 1980-1985 yılları arasında kayıtlı bulunan ve hassasiyet testleri yapılan akciğer tüberkülozlu 50 vaka değişik yönleri ile incelendi.

Erkek/kadın oranı 2,8/1, hastaların çoğunun 20-29 yaş grubunda olduğu görüldü. 10-19 yaş grubunda da önemli bir artış saptandı. Merkez dışında ikâmet edenlerde gayrimuntazam tedavi oranı fazla görüldü ve gayrimuntazam tedavinin ilaç rezistansını arttırdığı bulundu.

Vakalarımızın çoğunluğunu ; eski , iki taraflı çok ilerlemiş akciğer tüberkülozlu lezyonlular oluşturdu. Hassas suşlarla enfekte taze, muntazam tedavi gören akciğer tüberkülozlu vakalarda radyolojik düzelme rezastan suşlarla enfekte eski, gayrimuntazam tedavi gören akciğer tüberkülozlu vakalara oranla daha fazla görüldü.

INH'a % 46, SM'e % 22, RMP'ye % 14 oranında dirençli vaka tesbit edildi. EMB'ye karşı dirençli vaka görülmedi.

L İ T E R A T Ü R

- 1- Addington, Whitney W. The Side Effects and Interactions of Antituberculosis Drugs.
CHEST, 76 : 6. December, 1979 Supplement.
- 2- AKKAYNAK, S ; Tüberküloz Tedavisinde Rezistan ve Önleme Çareleri.
TÜB.ve TOR.Vol : 5, Sayı 2, 1967.
- 3- AKKAYNAK, S ; Yozgat İli Tüberküloz Tedavi Projesi Uygulanan ve Uygulanmayan Bir Kısım Köylerinde Tüberküloz Epidemiyolojisinin Mukayeseli Araştırması. TÜB.ve TOR. 18/6 : 439, 1970.
- 4- AKKAYNAK, S ; 1982 Yılında Dünyada ve Türkiye'de Tüberküloz.
TÜB.ve TOR. Vol : 30, Sayı : 3,4, 1982.
- 5- AKKAYNAK, S ; Tüberkülozda bulaşma :
TÜB.ve TOR. Vol : 30, Sayı : 3,4 1982.
- 6- AKKAYNAK, S ; Tüberkülozda Bulaşma :
TÜB. ve TOR. Vol : 31, Sayı : 1, 1983.
- 7- AKKAYNAK, S ; Tüberkülozda Tedavi :
TÜB. ve TOR. Vol : 32, Sayı : 4, 1984.
- 8- AKKAYNAK, S ; Tüberküloz İlaçları :
TÜB. ve TOR. Vol : 32, Sayı : 4, 1984
- 9- AKKAYNAK, S ; Türkiye'de Tüberkülozun Durumu :
TÜB. ve TOR. Vol : 33, Sayı : 1, 1985
- 10- AKMAN, M ; Bakteri Genetiği, :
Cumhuriyet Üniversitesi Yay. No: 1, Sivas 1977.
- 11- AKSÜĞÜR, H ; Yeni Vakalarda Yeni Antitüberkülo Kombinasyonları ile Tedavi :
TÜBERKÜLOZ (Türk Tüberküloz Cemiyeti Organı) Cilt XXIX, Sayı :1,1975
- 12- AKSÜĞÜR, H ; Kronik Akciğer Tüberkülozunun Tedavisi :
TÜBERKÜLOZ (Türk Tüberküloz Derneği Organı) Cilt XXIX, Sayı :1,1975

- 13- A.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kürsüsü :
1973 yılı Çalışma Raporu.
- 14- BALCI, K ; D.Ü. Tıp Fakültesi Yay. Cil : 1, Sayı : 3-4, 1972
(Tüberkülozun İlaçla Tedavisi)
- 15- BAŞKÖK, C ; Türkiye'de Tüberkülozun Bugünkü Durumu ve Ankara Çalışmaları :
TÜB. ve TOR. Vol : 12, Sayı : 4, 1964.
- 16- CANNETTİ, G. RİST, N. GROSSET, J ; Mesure de la Sensibilité du Bacille Tuberculeux aux Drogues Antibacillaires Par la Methode des Proportion. Rev.Tbc. Pneumol, 27 : 217, 1963
- 17- CANNETTİ: Revue de tuberc. et de pneumol. 1969 T. 33.
- 18- CANNETTİ (G), KAZMIERZAK (A), Le LIRZİN. Revue de Tuberculose et de pneumol. 1971.
- 19- DECROIX (G), KREIS (B), SORS (C), BIRENDAUM (A), CANNETTİ (G). Etude Comperative du traitement de la tuberculose pulmonaire par association Rifampicine-isoniazide administrée quotidiennement et deux fois par semaine pendant une année : Revue de tuberculose et de pneumol 1971 T, 35, No: 1.
- 20- FIRATLI, T ; Antitüberkülo İlaçlara Rezistan Vakalarda Klinik ve Tedavi Uygulaması :
TÜB. ve TOR. Vol : 14, Sayı : 6, 1966.
- 21- FIRATLI, T ; Antitüberkülo İlaçların Tali Tesirleri Hakkında Retrospektif Bir Etüd :
TÜB. ve TOR. Vol : 20, Sayı : 4, 1972.
- 22- GAZİOĞLU, K ; Akciğer Hastalıkları .
Cilt : 1, İstanbul Tıp Fakültesi , İstanbul - 1978.
- 23- GÜL, K. BİNGÖL, R. ARIKAN, E. METE, Ö. SARNIÇ, H : Tüberküloz Ön Tanılı Hastalardan İzole Edilen Mycobacterium Suşlarınının Major İlaçlara Karşı Direnç Durumları :
D.Ü.T.F. Dergisi, Cilt : 10, Sayı : 3-4, 1983

- 24- GÜROCAK, M. CAN, H : 300 Akciğer Tüberkülozlu Hastanın Rezistan Durumu :
XV. Türk Tüberküloz Kongresi, İstanbul-1981.
- 25- GÜRSEL, A ; Antibiyotik ve Antibakteriyellere Karşı Rezistans Durumu ve Bunun Çareleri :
TÜB. ve TOR. Vol : 90, No: 4-5, 1961.
- 26- GÜRSEL, A ; Myc.Tbc. Suşlarında Hassasiyet Tayin Metodlarının Muh-
telif Laboratuvarlarda Uygulanması Sonucu Meydana Gelen Laboratu-
varlar Arası Farkların İncelenmesi :
TÜB. ve TOR. Vol : 15, Sayı : 6, 1967.
- 27- GÜRSEL, A. GÜRDAĞ, G. ATAY, N. KILIÇOĞLU, G ; Türkiye'de Major
Antibiyotik ve Antibakteriyellere Karşı, Mikobakterilerin Hali
Hazır Rezistans Durumu :
TÜB. ve TOR. 17/1 : 25, 1969.
- 28- GÜRSEL, A. ATAY, N. GÜRDAĞ, G ; Türkiye'de Major ve Minör Tüber-
külostatiklere Karşı Direnç Durumu :
TÜB. ve TOR. 20/4, 1972.
- 29- KELEŞOĞLU, N ; Pnomokonyozlu Tüberkülozlularda Atipik Mikobakte-
riler :
TÜB. ve TOR. Vol : 20, Sayı : 1, 1972.
- 30- KİMYACI, K ; (Dr.W.Fox'tan çeviri) Dünya Sağlık Teşkilatı 9'ncu
Raporunun Tüberkülozun Teşhis ve Tedavisindeki Tavsiyeleri :
TÜBERKÜLOZ (İstanbul Tüberküloz ve Göğüs Hst.Derneği Organı)
Cilt : 30, Sayı : 1, 1976.
- 31- KOCAÇİTAK, D ; Hong-Kong Tüberküloz Dispanserlerinde Akciğer Tüber-
külozlu Hastalarda İlaç Rezistansı :
TÜB. ve TOR. Vol : 12, Sayı : 4, 1964.
- 32- KOCAÇİTAK, D ; Hassasiyet Testleri :
TÜB. ve TOR. Vol : 12, Sayı 4, 1964

- 33- MITCHISON, M.B ; Basic Mechanisms of Chemotherapy .
CHEST, 76 : 6. December, 1979. Supplement.
- 34- ÖZSAN, K ; Bakterilerde Antibakteryellere Karşı Mukavemet Te-
şekkülü :
TÜB. ve TOR. Vol : 14, Sayı : 6, 1960.
- 35- ÖZTAŞKENT, R. TUKSAVUL, A ; Akciğer Tüberkülozunda Rezistans
ve Major Antitüberküloidlerin Tedavideki Yeri :
İzmir Devlet Hastanesi Der. 10/3 : 536, 1972.
- 36- SAATÇI, H. FIRATLI, T. UĞUR, P ; Etambutol ve Rifampicin Teda-
visi ile Elde Ettiğimiz Sonuçlar :
TÜB. ve TOR. 19/4, 1971.
- 37- SAYGUN, N ; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalık-
ları ve Tüberküloz Kliniğinde Tüberküloz Tanısı ile Yatan Has-
talarda Bakteriyolojik Pozitiflik Oranı :
TÜB. ve TOR. Vol : 31, Sayı : 4, 1983.
- 38- SAYGUN, N., ve ark. ; 1976-1981 Yıllarında Laboratuvarımızda
Üretilen Myc. Tub.Suşlarının RMP'ye Primer ve Seconder Direnç
Durumları :
TÜB. ve TOR. Vol : 31, Sayı : 4, 1983.
- 39- SELROOS, O ; Drug Susceptibility in Pulmonary Tuberculosis :
EXCEP. Med. 96 : 231, 1965.
- 40- TOMAN, K ; (Çeviren KİMYACI, K ;) Tüberküloz, vak'a Bulma
ve Şimyoterapi :
Dünya Sağlık Örgütü Yayını. 1981.
- 41- ÜLGENALP, İ ; Rezistans Problemi, Tedaviye Tesiri, Rezistans
Teşekkülünde Müessir Faktörler :
TÜB. ve TOR : Vol : 10, Ek Sayı : 1962.
- 42- Verem Savaşı Genel Müdürlüğü 1971 Yılı Çalışma Raporu :
S.S.Y.B. Yayını, Ankara-1972.
- 43- Verem Savaşı Genel Müdürlüğü 1979 Yılı Çalışma Raporu ve 1980
Yılı Çalışma Programı :
S.S.Y.B. Yayını. 480, Ankara-1980.

- 44- VIDİNEL, İ ; Akciğer Hastalıkları :
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. No: 43, İzmir-1981.
- 45- YAZICIOĞLU, S ; Tüberküloz Teşhis ve Tedavi :
D.Ü.Tıp Fakültesi Yayını No: 21, Diyarbakır-1980.
- 46- WALLACE FOX ; Akciğer Tüberkülozu Kemoterapisinde Kullanılan
İlaç Rejiminin Seçilmesi Hususunda Genel Bilgiler :
XXI. Uluslararası Tüberküloz Kongresi. Moskova-1971.