

TÜBERKÜLOZ VAKALARINDA BASİLLERİN ISONIAZİD, STREPTOMYCİN, ETHABUTOL VE RIFAMPİCİN'E DUYARLILIKLARI

Dr. Bülent BAYSAL *, Dr. A. Zeki ŞENGİL **,
Dr. Ahmet SANIÇ***, Dr. İ. Halil ÖZEROL****

ÖZET

15.3.1989-15.5.1989 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Rutin Tüberküloz Laboratuvarı'nda yapılan rezistans duyarlılık testlerinin sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Toplam 834 adet tüberküloz basilinin isoniazid, streptomycin, ethambutol ve rifampicin'e duyarlılıkları Lowenstein-Jensen besiyerinde yapılmıştır. En yüksek direnç %66 oranında rifampicin'e karşı görülmüştür. Streptomycin'e %50, isoniazid'e %22, ethambutol'e %12 oranında direnç saptanmıştır. İki ilaç kombinasyonlarında, ethambutol+rifampicin %4'lük direnç oranı ile en etkili bulunmuştur. Üçlü kombinasyonlarda isoniazid'le birlikte rifampicin'e streptomycin ilave edildiğinde dirençlilik oranı %10 iken, ethambutol ilave edildiğinde bu oran %2'ye düşmüştür. Test edilen antitüberküloz ilaçların dördü kombinasyonlarında da dirençlilik oranı %2 olarak tespit edilmiştir.

SUMMARY

The Susceptibility of M.Tuberculosis to Isoniazid, Streptomycin, Ethambutol and Rifampicin in Cases of Tuberculosis

The results of antituberculosis sensitivity which tested in rutin tuberculous laboratory of Mikrobiology and Clinical Mikrobiology Department of Medicine of Selçuk University between Lowenstein-Jensen medium is used for sensitivity to isoniazid, ethambutol, rifampicin and streptomycin of 834 Mycobacterium tuberculosis. The high resistance were seen, 66% rate, to rifampicin. The resistance was found rates 50% to streptomycine, 22% to isoniazid, 12% to ethambutol. The combination of two antibiotics; ethambutol+rifampicin the most effect with 4% rate. The combination of three antibiotics, isoniazid + rifampicin with streptomycin was 10% resistance while with ethambutol was decrease to 2%. The combination of four antibiotics also were found 2% resistance.

GİRİŞ

Tüberkülozda tedavinin amacı, tüberküloz basillerine spesifik etkisi olan antibakteriyel ilaçları uzun bir süre standardize dozlarda kombine ederek hastanın semptomlarını azaltmak ve hastayı enfeksiyöz olmayan hale getirip, çevresindekileri korumaktır (1).

Tüberküloz tedavisinde ilaç kullanımının önemi "Antitüberküloz bir ilaç bulmak, hastada bunun en iyi şekilde nasıl kullanılabileceğini tayin etmekten daha kolaydır" deyimi ile vurgulanmıştır. (2). Erken teşhis edilmiş primer vakalarda çeşitli esaslar dahilinde yapılan tüberküloz tedavisinden çok iyi sonuçlar alınmaktadır. Ancak ülkemizde, erken teşhis edilmiş olsa bile, rezistan olmayan vakaların bir kısmında hastaya, hekim ve çevreye bağlı hatalar sonucu kesin netice alınmamakta, ve bu uygun vakaların bir kısmı sonradan rezistan kronik vakalar arasına karışmaktadır (2). Tüberkülozda hastalığın yaygınlığı, eskiliği, idiosenkrazi, intolerans veya toksisite, tedavinin başarılı ya da

* S.Ü.T.F. Mikr. ve Kln. Mikr. A.B.D. Doç. Dr.

** S.Ü.T.F. Mikr. ve Kln. Mikr. A.B.D. Uzm. Dr.

*** S.Ü.T.F. Mikr. ve Kln. Mikr. A.B.D. Arş. Gör.

başarısızlığında birinci derecede rol oynayan faktörlerden değildir. Bunların yerini uyulması zorunlu olan bazı tedavi prensipleri almıştır. İlaç rejiminin seçimi ve tatbiki bu prensiplere uygun olarak yapılırsa her tüberküloz vakası tedavi edilebilir (3). Ancak yanlış uygulamalar sonucu basillerde direnç gelişmesi halinde, bu resistan vakaların tedavisi çok daha güçleşmektedir (3, 4).

Tuberküloz kemoterapisinde başarısızlığa neden olan önemli faktörlerden birisi de; yetersiz tedavi rejimi, ilaç almada düzensizlik ve ilaç alımının erken kesilmesi gibi nedenlerle gelişen dirençli tüberküloz basilleriyle mücadeledir (5). Kesin sonuç alabilmemiz için verdiğimiz ilaçlara basillerin öncelikle hassas olması gerekir. Bu çalışmamızda, iyi bir tedavi organizasyonuna katkıda bulunmak amacıyla, 1985-1989 yılları içinde laboratuvarımızda yapılan antitüberküloz duyarlılık testlerinin sonuçlarını değerlendirdik.

MATERYAL ve METOD

Araştırmada resistans testleri, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tuberküloz laboratuvarımızda, klinik, poliklinik ve dispanserlerden alınan hastalık materyallerinden Lowenstein-Jensen besiyerinde üretilen tüberküloz basillerinde yapılmıştır. Test edilen antitüberküloz ilaçlardan isoniazid 0.2 ve 1 µg/ml, streptomycin 4 ve 8 µg/ml, ethambutol 5 ve 10 mg/ml, rifampicin 20 ve 40 µg/ml konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Her konsantrasyon için iki ayrı Lowenstein-Jensen besiyerine 10^3 ve 10^5 basil inokule edilmiş, sonuçlar 37° C'de 1 ay inkübasyondan sonra değerlendirilmiştir (6). Her inokülasyon grubu için ayrıca antibiyotiksiz Lowenstein-Jensen besiyerlerine birer kontrol ekimleri de yapılmıştır.

BULGULAR

Laboratuvarımızda elli aylık süre içerisinde 834 adet tüberküloz basiline resistans testi yapılmıştır. Test edilen antitüberküloz ilaçlardan en yüksek direnç %66 oranında rifampicin'e karşı görülmüştür. En az direnç ise %12 oranında ethambutol'e karşıdır. Isoniazid'e karşı direnç oranı %22, streptomycin'e karşı %50 bulunmuştur (Tablo 1).

TABLE 1
Tuberküloz Basillerinin Antitüberküloz İlaçlara Direnç Durumu

İLAÇ	DİRENÇLİ KÜLTÜR SAYISI ⁿ	YÜZDESİ (%)
Isoniazid	184	22
Streptomycin	415	50
Ethambutol	96	12
Rifampicin	555	66

n:Test edilen vaka sayısı 834'dür.

İlaç kombinasyonlarındaki en yüksek direnç streptomycin + rifampicin'de (%35) görülmüştür. İkili kombinasyonlarında en az direnç %4 oranında ethambutol +rifampicin'e karşı tespit edilmiştir. Üçlü kombinasyonlarda isoniazid+streptomycin+rifampicin'e karşı %10, isoniazid+ethambutol+rifampicin'e karşı %2 oranında direnç görülmüştür. Dörtlü kombinasyonda dirençlilik oranı değişmemiştir (Tablo 2).

TABLO II

Tüberküloz Basillerinin Antitüberküloz İlaç kombinasyonlarındaki Direnç Durumu

İLAÇ KOMBİNASYONLARI	DİRENÇLİ SAYISI	DİRENÇLİ YÜZDESİ (%)
Isoniazid + Streptomycin	141	17
Isoniazid + Rifampicin	108	13
Streptomycin + Rifampicin	290	35
Ethambutol + Rifampicin	33	4
Isoniazid + Streptomycin + Rifampicin	86	10
Isoniazid + Ethambutol + Rifampicin	18	2
Isoniazid + Streptomycin + Ethambutol + Rifampicin	18	2

TARTIŞMA

Tüberküloz tedavisinde başarısızlığın nedenleri çeşitlidir. Ancak hepsinin sonucunda basillere karşı verilen ilacın uygun olmaması veya ilaçla yeterince karşılaşamayıp direnç kazanma fırsatını bulması söz konusudur. Tüberküloz tedavisi her zaman çeşitli ilaç kombinasyonlarına ve uzun süreli uygulamaya dayanır. Basilin ilaçlara karşı resistansını önlemek için tek yol budur. Direnç gelişmesi şifa şansını azaltır (1). Yalnız başına kullanıldığı zaman profilaktik etkisi geniş çalışmalarla ispat edilmiş olan isoniazid'in, kombine tedavilere göre iyi netice vermediği de bilinmektedir (7). Falk (8) streptomycin ile tedavide ölüm oranının %50 civarında olduğunu bildirmiştir. Aral ve arkadaşları (9) ülkemizde yaptıkları bir çalışmada isoniazid'e karşı direnci %50-60, streptomycin ve PAS'a karşı %40 oranlarında bulmuşlardır. Gökce (10) rifampicin ile yapılan monoterapide 3 ay sonunda %50 oranında direnç tespit edildiğini bildirmiştir. Özemesi (11) İç Anadolu bölgesinde streptomycin ve isoniazid'e karşı direnci %30 olarak tespit etmiştir. Gelişmiş ülkelerde bu oran %3 ile %22.5 arasında değişmektedir (12, 14).

Bulgularımızda herbir ilaç tek tek ele alındığında, tüberküloz basillerinin direnç oranları gerçekten yüksektir. Bunlar arasında rifampicin'e karşı %66 oranındaki direnç özellikle dikkat çekicidir. Bu yüksek oranın sebebi rifampicin'in geniş spektrumlu olması ve son zamanlarda nonspesifik hastalıklarda da yaygın olarak kullanılmasına bağlı olabilir. Bu tür infeksiyonlarda 7-10 günlük tedavi süreci tüberküloz basillerinin direnç kazanmasına fırsat vermektedir. Rifampicin'e resistansın yalnız bir fenotipi vardır ve dirençli basillerdeki dirençlilik gücü duyarlı basillerdeki duyarlılıktan 100 kat daha fazladır (15). Bu sebeple özellikle ethambutol ile kombine edildiği zaman çok kuvvetli bir antitüberküloz aktivite kazanan rifampicin'in tüberkülozda yalnız başına ya da radikal etkinliği nedeniyle nonspesifik infeksiyonların tedavisinde rastgele kullanmak ve direnç oluşumuna yol açmak bir meslek hatasıdır (10).

Enacar ve arkadaşları (4) özellikle kronik akciğer tüberkülozlu vakalarda resistans sonucu beklemeden doğrudan doğruya rifampicine ve ethambutol'ün esas olduğu üçlü bir kombinasyonla tedaviye başlanması gerektiğini savunmuşlardır. Gökce (10) rifampicin'in ethambutol ile kombinasyonunda 2 ay sonra %75, 3 ay sonra %88, isoniazid ile kombinasyonunda 2 ay sonra %86, streptomycin ile kombinasyonunda %93 konversiyon olduğunu bildirmiştir. Bilgiç (3) ise rifampicin, ethambutol, isoniazid kombinasyonunda tedaviden 1,5-3 ay sonra bütün hastaların balgamlarının negatifleştiğini tespit etmiştir.

Bulgularımızda ikili kombinasyonlarda en az dirençlilik %4 oranında rifampicin ve

ethambutol'e karşı tespit edilmiştir. Üçlü ve dördümlü kombinasyonlarda, rifampicin ve ethambutol'ün esas olduğu uygulamalarda dinerçlilik oranı %2 olarak bulunmuştur. Sonuçlar kombine tedavinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Rifampicin ile ethambutol'ün kombinasyonunda dirençlilik oranının azalması etki mekanizmalarının birbirine yakın olmasındandır. Ethambutol mikobakterilerde ara metabolizmayı bozarak DNA ve RNA sentezini inhibe ederken, rifampicin, DNA tarafından düzenlenen RNA'yı, RNA polimeraz enzimini inhibe ederek, transkripsiyonu engellemektedir.

Sonuç olarak, tüberküloz tedavisinde kullanılan antitüberküloz ilaçları, zorunluluk olmadıkça nonspesifik tedavide kullanılmaktan sakınmalı, tek başlarına kullanılmamalı ve mutlaka ikili veya üçlü ilaç kombinasyonları yapılmalıdır. Etki mekanizmaları birbirini desteklediği için kombinasyonlarda rifampicin ve ethambutol esas olarak bulunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kimyacı K.: Akciğer Tüberkülozlu Hastaların Tedavisi için Teknik Rehber. Tüberküloz, 27 (1-2), 154-64, 1973.
2. Menemenli İ.: Akciğer Tüberkülozunda Major Antibiyotiklerle (Streptomycin, PAS, isoniazid) Tedavi. Tüberküloz ve Toraks, 11 (3-4), 321-4, 1963.
3. Bilgiç İ.: Reaktivasyon Gösteren Akciğer Tubekrülozunda Kemoterapi. Tüberküloz ve Toraks, 21(2), 62-70 1973.
5. Atılmaz T.: Akciğer Tüberkülozlu Kemoterapisinde Kullanılan İlaç Rejimlerinin Seçilmesi ve Tatbiki Hususunda Genel Görüşler. Tüberküloz, 26(1, 2), 94-115, 1972.
6. Kubica G.P., David H.L.: The Mycobacteria, in AC, Sonen writh, L. Jarret (Eds): Gradwohl's Clinical Laboratory Methods an Diagnosis, 8. Ed. The CV. Mosby Company St Louis, 1698-1730, 1980.
7. Schwatz W.S.: Treatment of Pulmonary Tuberculosis with isoniazid Alone. Trans of the 21. Reseach Conf. 1962.
8. Falk A.: Follow-up Study of the Result of Treatment Chemotherapy in Miliary Tuberculosis. Trans of the 21. Research Conf. 1962.
9. Aral G., Gürdağ G., Kılıçoğlu G., Atay N.: Türkiye'de Major Antibiyotik ve Antibakteriyellere Karşı Mikrobakterilerin Halihazır Rezistans Durumu. Tüberküloz ve Toraks. 17(1) 25-33, 1970.
10. Gökçe İ.T.: Capreomycin-Isoxyl-Rifampicin Hakkındaki Kolleksiyon. Tüberküloz, 24(1) 9-27, 1970.
11. Özemesi M., Akçakaya: Kayseri Yöresi Basillerinde ilaç Rezistansı, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XI. Ulusal Kongresi, 3-7 Ekim, Marmaris, 1983.
12. Glassroth J.L., Kilburn J., Snider D.E., Kapanoff D.: A Survey of Primary Drug Resistance in Tuberculosis. Am. Rev. Respir. Disease. 115(4), 398, 1977.
13. Adler G.A., Lynne-Davies P., Truant J.P., Muller B.F.: Primary Drug Resistance in Tuberculosis. Am. Rev. Respir. Desease., 123 (4), 256, 1981.
14. Canetti G., Gay P.H., Le Lerzin M.: Trends in the Prevalance of Primary Drug Resistance in the Pulmonary Tuberculosis in France From 1962 to 1970: A National Survey Tubercle, 53(2), 57-83, 1972.
15. Tsukamura M.: The Pattern of Resistance Development tu Rifampicin in Mycobacterium Tuberculosis. Tubercle, 53(2), 111-7, 1972.