

Tüberkülozda Tedavi Başarısızlığı (Bir Olgu Nedeniyle)

Şeref ÖZKARA

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

ÖZET

Tedavi başarısızlığı terimi, yeni akciğer tüberkülozu (TB) olgusunun tedavisinde beşinci ay ya da daha sonra balgamda bakteriyolojik pozitifliğin sürmesi ile tanımlanmaktadır. Tedavi bitiminde olguların %2.2 ile %5'inde teksif pozitifliği sürdüğü halde kültürler negatif kalmaktadır. Bu durum genellikle de yaygın kaviteli hastalıkta görülmektedir. Sunulan olguda, tedavinin beşinci ayında balgam mikroskopisi pozitif idi. Fakat, başlangıçta balgam kültürleri alınmamış olan hastada tedavinin 3.5'inci ayında ve daha sonra alınan balgam kültürleri negatif idi. Klinik ve radyolojik olarak da iyileşen hastada tedavi sonucunda kür sağlandı. Tedavisinin beşinci ayında yayma pozitif olan TB olgularında semptomlar ve radyolojik bulgular iyileşiyorsa, tedavi başarısızlığı kararının kültür ile verilmesi daha uygun görünmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Tedavi başarısızlığı, tüberküloz, aside dirençli basil

SUMMARY

TREATMENT FAILURE IN TUBERCULOSIS (A CASE REPORT)

Treatment failure in pulmonary tuberculosis is defined by the persistence of bacilli in the sputum in the fifth month or later. Although 2.2% to 5% of the patients have sputum smear negative at the end of treatment cultures remain negative. This situation is generally seen in the patients with widespread cavitary disease. In the present case, sputum microscopy was positive in the fifth month of treatment. But, sputum cultures in the three and a half month of treatment and later were negative; cultures were not obtained at the beginning of treatment. The patient which had clinical and radiological improvement was cured and at the end of treatment. If symptoms and radiological findings are improving in tuberculosis cases which remain sputum smear positive at fifth month of treatment, it is more appropriate to reach treatment failure decision with culture.

KEY WORDS: Treatment failure, tuberculosis, acid-fast bacilli

GİRİŞ

Tüberküloz (TB) tedavisini sonlandırırken kullanılan terimler; kür, tedavi tamamlama, tedaviyi terk, nakil giden, tedavi başarısızlığı ve ölümdür (1,2). Te-

daviyi sonlandırırken ve idame döneminde iki kez bakteriyolojik negatifliğin gösterilmesi kür olarak tanımlanırken, bakteriyolojik inceleme yapılmaması tedavi tamamlama olarak adlandırılmaktadır. Kür ve tedavi tamamlama toplamı bize tedavi başarısı-

nı vermektedir. İki ay ya da daha uzun süre tedaviyi bırakan kişiler için tedaviyi terk terimi kullanılmaktadır. Nakil giden kavramı ise hastanın başka bir dispansere nakledilmesi ve belgelerinin de o dispansere iletilmesini anlatmaktadır. Ölüm, TB tedavisi sırasında hastanın ölmesidir; ölüm nedeni TB olabilir ya da olmayabilir; burada amaç, hastanın öldüğü için tedaviden çıktığını belirtmektir. Tedavi başarısızlığı (İngilizce’de “failure”) ise tedavinin başarısızlığını anlatmaktadır; kısa süreli tedavide beşinci ayda ya da daha sonra bakteriyolojik pozitifliğin varlığı ile tanımlanır (bu terimin Türkçe’de “tedavi yetmezliği” şeklinde kullanılmasının hatalı olduğunu düşünüyorum. Çünkü söz konusu olan tedavinin başarılı olamayışdır; bir yetmezlik ya da eksiklik durumu değildir).

Tedavi başarısızlığının tanımında, tedavinin beşinci ayı ya da sonrasında mikroskopik incelemenin (yayma) ve/veya kültürün temel alınması konusunda farklı yaklaşımlar vardır. Ülkemizde 1998 kılavuzunda bu tanım “yayma ya da kültür ile basil gösterilmesi” olarak belirtilmiştir (3). Amerikan Toraks Derneği “kültür konversiyonunun olmaması” olarak tanımlamaktadır (4).

Avrupa Solunum Derneği Görev Gücü (ERS Task Force) olarak tanımlanan bir ekip tarafından yazılan metinde iki tanım yer almaktadır, birincisi: “Tedavisi süren bir hastanın, tedavi başlangıcından sonra ≥ 5 ayda yayma pozitif ve/veya kültür pozitif hale gelmesi ya da kültür pozitif kalmasıdır”; ikincisi: “Tedavi başlangıcından sonra beş ay içinde bakteriyolojik konversiyon olmayan ya da konversiyon sonrasında yeniden yayma ya da kültür pozitif hale gelen ve birinci grup tedavi, ikinci grup tedavi ile değiştirilen hastadır”. Tanımların yer aldığı bir tabloda da, kültür ile doğrulanmış akciğer TB için: “Tedavinin ≥ 5 ayından sonra kültürün pozitif kalması ya da yeniden pozitif hale gelmesi”; balgam yayma mikroskopisi ile doğrulanmış akciğer TB içinse: “Tedavinin ≥ 5 ayından sonra balgam yaymasının pozitif kalması ya da yeniden pozitif hale gelmesi” tedavi başarısızlığı olarak tanımlanmaktadır (5).

OLGU

M.Ç., 27 yaşında, erkek hasta servisimize 9 Ekim 2001 tarihinde yattı. Sevk nedeni tedavisinin dördüncü ayı yaklaşırken balgam yaymalarının pozitif kalması idi. Hastanın öyküsünden ilk hastalandığında değişik hekimler tarafından TB dışı farklı tanımlarla yedi ay değişik antibiyotik tedavileri aldığı öğre-

nildi. 18 Haziran 2001 tarihinde dispanserde TB tanısı konulmuş ve tedavi başlanmış. Başlangıçta balgam yaymasında aside dirençli basil (ARB) (+++++) bulunmuş. Tedavide günlük izoniazid, rifampisin, morfozinamid ve etambutol kullanılmış. Morfozinamidin günde 2.5 g kullanılması dışında standart dozlar verilmiş. Tedavisi hastanemize gelene kadar bölgesindeki göğüs hastanesinde yatırılarak verilmiş. Toplam 3.5 ay süreyle dört ilacı kullanmış. Bu sürede aylık alınan balgam incelemelerinde ARB teksifle pozitif bulunmuş; kültür yapılmamış.

Tedavi ile semptomlarında belirgin düzelme olmuş; aşırı terlemesi varken geçmiş; boğazında su içmesine engel olan bir yara varmış, geçmiş; halsizliği büyük ölçüde düzelmiş; öksürük ve balgamı fazla imiş, çok azalmış; iştahsızlığı düzelmiş. Hastalık öncesi 76 kg olan vücut ağırlığı, hastalanınca 45 kg olmuş, tedavi ile bir ay öncesinde 66 kg iken yatışında 62 kg idi. Son bir aydaki kilo kaybını hastane yemeklerinin kötü oluşuna ve balgam yaymasında ARB pozitif olduğu için moralinin bozulmasına bağladı.

Tedavi başlangıcındaki akciğer filminde bilateral altı zonu da tutan yoğun infiltrasyon ve kaviterler olduğu görüldü. Yatışında infiltrasyonlar üst zonda yoğun, orta zonda sınırlı idi.

Teksif ile yapılan dört balgam yaymasında ARB (+++, -, +, +) sonuçlar alındı (Tablo 1).

Hastanın klinik ve radyolojik düzelme gösterdiği, basil pozitifliğinin azaldığı görülerek beşinci ay teksif sonuçları ve dördüncü ay kültür sonuçları çıkana kadar aynı dört ilaçla tedavisini sürdürmeye karar verildi.

Tedavinin beşinci ayında alınan üç balgamın teksifle yayma sonuçları (+, -, +) bulundu. Altıncı ayda kontrole geldiğinde bir balgam incelemesi yapılabildi, yayma negatif bulundu. Bu arada dördüncü aydaki dört balgamın kültür sonuçları çıktı, hepsi negatif idi. Tedavinin yedinci ayında kontrole geldiğinde, beşinci ayda alınmış olan balgam kültürlerinden birisinde üç koloni üreme vardı, ikisinde üreme olmadı; üç koloni üreme kontaminasyon olarak kabul edildi. Tedavinin onuncu ayında yeniden üç balgam yayması yapıldı ve hepsinin negatif olduğu görüldü (Tablo 1).

Hastada hiçbir kültür üremesi olmadı. Hastanemize gelmeden önce de balgamı kültür için ekilmemiş olduğundan hastada ilaç duyarlılık testi sonuçlarını bilmiyoruz.

Tablo 1. Hastada tedavinin üç buçuk ayından sonraki balgam teksif ve kültür sonuçları.

		Balgam mikroskopisi	Balgam kültürü
Tedavinin 3.5'inci ayı	9.10.2001	++	-
	10.10.2001	-	-
	11.10.2001	+	-
	12.10.2001	+	-
Tedavinin 5'inci ayı	26.11.2001	+	-
	27.11.2001	-	3 koloni
	28.11.2001	+	-
Tedavinin 6'ıncı ayı	28.12.2001	-	-
Tedavinin 10'uncu ayı	29.4.2002	-	-
	30.4.2002	-	-
	30.4.2002	-	-

TARTIŞMA

Hastada balgam teksifleri, tedavinin beşinci ayında pozitif olduğu halde, klinik ve radyolojik iyileşmesi sürdüğü için tedavi kesilmedi, değiştirilmedi. Hastada tedavinin üç buçuk ayında ilk olarak balgamları kültüre ekildi ve bu tarihten itibaren hastanın kültürleri sürekli negatif kaldı. Mikroskopik inceleme ile karar verilirse bu hastada tedavi başarısızlığı söz konusudur. Oysa, kültür esas alındığında hastada tedavi başarılıdır, kür sağlanmıştır.

Tedavi sırasında bakteriyolojik negatifleşme olmasının birkaç nedeni olabilir. Birincisi, hasta uyumlu değildir. İlaçlarını içmeyen bir hastada bakteriyolojik iyileşmenin olmaması beklenir. Tedaviye uyumsuz hastada mutlaka doğrudan gözetimli tedavi uygulanmalıdır. İkincisi, ilaç direncinin var olmasıdır. Özellikle çok ilaca dirençli TB'de [çok ilaca dirençli (ÇİD)-TB, en az İNH ve RİF'e dirençli TB] birinci grup TB ilaçları ile iyileşme olmaması olasılığı vardır. Üçüncüsü, hastanın ilaçlarını içmesine karşın emilim bozukluğu olmasıdır; bu durum nadiren görülür (6).

Burada sunulan hastada ise mikroskopik pozitiflik sürerken kültürler negatifleşmiştir. Bu durum, ölü basillerin varlığı ile açıklanmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalarda, tedavi bitiminde hastaların %2.2-5'i yayma pozitif-kültür negatif bulunmuştur (7,8).

Kanada'da British Columbia Tüberküloz Kontrol Bölümü'nde 1988-1995 yılları arasında kültür poziti-

tif bütün hastalar incelenmiştir (7). Toplam 428 hastanın tedavisi devam ederken yayma pozitiflik oranları şöyledir: Dört haftada %48; 8 haftada %28.7; 12 haftada %17.8; 16 haftada %10.3; 20 haftada %7.1; 24 haftada %5 hasta hala yayma pozitif bulunmuştur. Yirmi haftada yayma pozitif bulunan 30 hastadan 23 (%77)'ünde kültürler negatif iken, 7 (%23)'sinde kültür pozitif bulunmuştur; bu iki grup karşılaştırıldığında, kültür pozitif olanların daha genç oldukları, daha az oranda beyaz ırktan oldukları, akciğer filminde daha sınırlı bir tutulum olduğu ve iyileşmenin daha az olduğu görülmüştür. Yani, yayma pozitif-kültür negatif hastalarda daha yaygın bir radyolojik tutulum görülmektedir. Radyolojik iyileşme, kültürü negatifleşen grupta %90, kültürü pozitif kalanlarda %29 görülmüştür (7).

İspanya-Barselona'da 1988-1992 arasında kültür pozitif 453 hasta çalışmaya alınmıştır. Bunlardan 10 (%2.2) hastada tedavi bitiminde yayma pozitif bulunmuş; yayma pozitif olanlardan sadece ikisinde TB dışı mikobakteri görülmüştür. Sekizinde ise ölü basil olduğu kabul edilmiştir. Bunlardan sadece birinde semptom ya da filmde kötüleşme görülmüşken diğerlerinin tümünde iyileşme izlenmiştir (8).

Kültür pozitif 977 hastada yapılan çalışmada, hastaların %20.4'ünde önce kültür, sonra yayma negatifleşmiştir. Mikroskopinin geç negatifleşmesinin, çok ilerlemiş akciğer hastalığında görüldüğü belirtilmiştir. Bu hastalarda aynı tedavi ile yayma da negatifleşmektedir, fakat daha geç olmaktadır (9).

Önce kültürü negatifleşen, yaymanın negatifleşmesinin uzun sürdüğü hastalarda yaygın hastalık olduğu görülmektedir. Kaviterler ve yaygın hastalık varlığında basiller canlılıklarını yitirerek kültürde ürememektedirler, fakat mikroskopi ile saptanmaktadır.

Sunduğumuz hastada da önce kültürler sonra yayma negatifleşmiştir. Yayma negatifleşmesi beşinci aydan sonra gerçekleşmiştir. Başlangıçta hastanın balgamı kültürü yapılmadığından ilaç direnci olup olmadığını bilmiyoruz. İlaç direnci olasılığını dikkate alarak dört ilaçla tedavi sürdürülmüştür. Mikroskopi ile yanıt yavaş olduğu için tedavi süresi uzun tutulmuştur. Yayma negatifleştikten sonra altı ay süreyle tedavi verilmiştir.

Kültür yapılan kurumlarda tedavi başarısızlığına kültür negatifleşmesi ile karar verilmelidir. Kültür yapılamayan bir dispanserde ya da merkezde, beşinci ayda ya da daha sonra balgam yaymaları pozitif kalan hastanın kültür yapılan bir merkeze gönderilmesi ve durumunun kültür ile değerlendirilmesi uygun olacaktır. Yayma pozitif iken kültürler negatif kalıyorsa, hastayı aynı tedaviyi sürdürerek izlemek daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Düzenli tedavi alan ve beşinci ayda ya da daha sonra kültürleri pozitif kalan hastalarda tedavi başarısızlığı kararı verilmelidir. Ülkemizde, Dünya Sağlık Örgütü'nün önerilerinden farklı olarak, tedavi başarısızlığı olgularında hemen birinci grup beş ilaçla yeniden tedavi verilmemesi, bunun yerine, ÇİD-TB tedavisi yapılan bir merkeze sevk edilmeleri önerilmektedir (3).

Standart kısa süreli TB tedavilerinde ikinci ayda bakteriyolojik konversiyon hastaların büyük çoğunluğunda görülmektedir. İkinci ayda yayma ile konversiyon olmayan (basil pozitifliği süren) hastalarda tedavinin başlangıç fazında kullanılan ilaçların tümü ile tedavinin bir ay daha uzatılması uygun olacaktır. Üçüncü ayda da pozitiflik sürerse hastaların balgamında kültür ve duyarlılık testi çalışılmalıdır. Bu hastalarda ilaç direnci bilinmediği için başlangıç fazında kullanılan ilaçların tümü ile tedavinin sürdürülmesinde yarar vardır.

Kültürleri negatifleşen fakat yaymaları uzun süre pozitif kalan hastada tedavi süresi konusunda yeterli bilgi yoktur. Fakat, yaygın hastalık ve bakteriyolojik iyileşmenin yavaş oluşu nedeniyle tedavi süresinin uzatılmasının uygun olacağı düşüncesindeyim.

SONUÇ

Bakteriyolojik negatifleşmenin (konversiyonun) yavaş olduğu hastalarda öncelikle tedaviye uyum ve ilaç direnci incelenmelidir. Tedavisini düzenli aldığını bildiğimiz bir hastada tedavi başarısızlığına, kültür yapılıyorsa, kültür ile karar verilmesi daha doğru bir yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

1. WHO. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Geneva, World Health Organization, 1997.
2. IUATLD. Tuberculosis guide for low income countries. 4th ed. Frankfurt: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1996.
3. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Tüberküloz hastalarının tanı-tedavi ve izlenmesi. Ankara: Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü ve Verem Savaşı Daire Başkanlığı Yayını, 1998.
4. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-74.
5. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T et al. Task Force of ERS, WHO and the Europe Region of IUATLD. Tuberculosis management in Europe. Eur Respir J 1999;14:879-992.
6. Berning SE, Huitt GA, Iseman M, Peloquin CA. Malabsorption of antituberculous medications by a patient with AIDS (letter). N Engl J Med 1992;327:1817-8.
7. Al-Moamary MS, Black W, Bessuille E et al. The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. Chest 1999;116:726-31.
8. Vidal R, Martin-Casabona N, Juan A et al. Incidence and significance of acid-fast bacilli in sputum smears at the end of antituberculous treatment. Chest 1996;109:1562-5.
9. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM et al. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pretreatment and positive smears post-treatment. Am Rev Respir Dis 1984;129:264-8.

Yazışma Adresi

Şeref ÖZKARA

Nergis Sokak 15/4

06680, Çankaya/ANKARA

e-mail: serefozkara@hotmail.com