TÜBERKÜLOZ VAKALARINDA BASİLLERİN ISONIAZID, STREPTOMYCIN, ETHABUTOL VE RIFAMPICIN'E DUYARLILIKLARI

Dr. Bülevent BAYSAL *, Dr. A. Zeki ŞENGIL **, 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 Dali Rütin Tüberkülöz Laboratuvarı'nda yapılan rezistans duyarlılık testlerinin sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Toplam 834 adet tüberkülöz basılinin isoniazid, streptomycin, ethambutol ve rifampicin'e duyarlılıklarını Lowenstein-Jensen besiyerinde yapılmıştır. En yüksek direnç %66 oranında rifampicin'e karşı görülmuştur. Streptomycin'e %50, isoniazid'e %22, ethambutol'e %12 oranında direnç saptanmıştır. İkili ilaç kombinasyonlarında, ethambutol+rifampicin %4'lük direnç oranı ile en etkilili bulunmaktadır. Üçlü kombinasyonlarda isoniazid'e birlikte rifampicin'e streptomycin ilave edildiğinde dirençlilik oranı %10 iken, ethambutol ilave edildiğinde bu oran %2'ye düşmüştür. Test edilen antitüberkülöz ilaçların dörtlü 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 routin tuberculous laboratory of Mikrobiyoloji and Clinical Microbiyoloji 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 hight 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

Tüberkülözda tedavinin amacı, tüberkülöz basillerine spesifik etkisi olan antibakteriyel ilaçları uzun bir süre standardize dozlarla kombine ederek hastanın semptomlarını azaltmak ve hastayı enfeksiyöz olmayan hale getirip, çevresindekiiler korumaktur (1).

Tüberkülöz tedavisinde ilaç kullanımının öneği "Antitüberkülöz 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 tüberkülöz tedavisinde çok iyi sonuçlar alınmaktadır. Ancak ülkemizde, erken teşhis edilmiş olsa bile, resistan olmayan vakaların bir kısmında hastaya, hekim ve çevreye bağlı hatalar sonucu kesin netice alınamamakta, ve bu uygulamalar bir kısmta sonradan resistan kronik vakalar arasına karışmaktadır (2). Tüberkülözde hastalığın yaygınlığı, eskiliği, idiosenkrazi, intolorans veya toksisite, tedavinin başarılı ya da

---

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


MATERIAL ve METOD

Araştırmada resistsans testleri, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tüberküloz laboratuvarımızda, klinik, poliklinik ve dispanserlerden alınan hastalık materyalardan 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 10³ ve 10⁵ basil inokule edilmiş, sonuçlar 37° C'de 1 ay inkübesyonunda sonra değerlendirilmiştir (6). Her inkülesyon grubu için ayrıca antibiotiksis Lowenstein-Jensen besiyerlerine birer kontrol ekimleri de yapılmıştır.

BULGULAR

Laboratuvarımızda elli aylık süre içerisinde 834 adet tüberküloz basiline resistsans 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>
<thead>
<tr>
<th>İLAÇ</th>
<th>DIRENCİLİK KÜLTÜR SAYISI</th>
<th>YÜZDESI (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Isoniazid</td>
<td>184</td>
<td>22</td>
</tr>
<tr>
<td>Streptomycin</td>
<td>415</td>
<td>50</td>
</tr>
<tr>
<td>Ethambutol</td>
<td>96</td>
<td>12</td>
</tr>
<tr>
<td>Rifampicin</td>
<td>555</td>
<td>66</td>
</tr>
</tbody>
</table>

n: Test edilen vaka sayısı 834'dür.

İlaç kombinasyonlarındaki en yüksek direnç streptomycin + rifampicin'de (%35) görülmüştür. İkili kombinasyonlarda en az direnç %4 oranında ethambutol +rifampicin'e karşı tespit edilmiştir. İkili kombinasyonlarda isoniazid+streptomycin+rifampicin'e karşı %10, isoniazid+ethambutol+rifampicin'e karşı %2 oranda direnç görülmüştür. Dörtlü kombinasyonda dirençlilik oranı değerlememiştir (Tablo 2).
TABLO II
Tüberkülöz Basillerinin Anitüberkülöz İlaç kombinasyonlarındaki Direnç Durumları

<table>
<thead>
<tr>
<th>İLAÇ KOMBINASYONLARI</th>
<th>DIRENCİLİ SAYISI</th>
<th>DIRENCİLİ YÜZDESI (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Isoniazid + Streptomycin</td>
<td>141</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td>Isoniazid + Rifampicin</td>
<td>108</td>
<td>13</td>
</tr>
<tr>
<td>Streptomycin + Rifampicin</td>
<td>290</td>
<td>35</td>
</tr>
<tr>
<td>Ethambutol + Rifampicin</td>
<td>33</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Isoniazid + Streptomycin + Rifampicin</td>
<td>86</td>
<td>10</td>
</tr>
<tr>
<td>Isoniazid + Ethambutol + Rifampicin</td>
<td>18</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Isoniazid + Streptomycin + Ethambutol + Rifampicin</td>
<td>18</td>
<td>2</td>
</tr>
</tbody>
</table>

TARTIŞMA

Tüberkülöz tedavisinde başarısızlığın nedenleri çeşitlidir. Ancak hepsinin sonucunda basillere karşı verilen ilacın uygun olmaması veya ilacla yeterince karşılaşımayıp direnç kazanma fırsatını bulması söz konusudur. Tüberkülöz tedavisini her zaman çeşitli ilaç kombinasyonlarına ve uzun süreli uygulamaya dayanır. Basillerin ilaçlarına karşı resitansını önleme için tek yol budur. Direnç gelişmesi şifa şansını azaltır (1). Yalnız başına kullanıldığı zaman profilaktik etkisi geniş çalışmalarla ipat 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. Gökçe (10) rifampicin ile yapılan monoterapide 3 ay sonra %50 oranında direnç tespit edildiğini bildirmiştir. Özsesmi (11) İçanadolu bölgesinde streptomycin ve isoniazid'e karşı direnci %30 olarak tespit etmiştir. Gelişmiş ülkelerde bu oran %3 ile %22.5 arasında değişmektedir (12, 14).


Enacar ve arkadaşları (4) özellikle kronik akciğer tüberkülözlu vakalarda resitans sonucu beklemeden doğrudan doğrulu rifampicine ve ethambutol'un esas olduğu üçlü bir kombinasyonla tedaviye başlanmasını gerektiğini savunmuşlardır. Gökçe (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 negatifleşmişini tespit etmiştir.

Bulgularımızda iki kombinasyonlarda en az dirençlilik %4 oranında rifampicin ve
ethambutol'e karşı tespit edilmiştir. Üçlü ve dörtlü kombinasyonlarda, rifampicin ve ethambutol'un esas olduğu uygulamalarda dınerçilik oranı %2 olarak bulunmuştur. Sonuçlar kombin tedavinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Rifampicin ile ethambutol'un kombinasyonunda dirençlilik oranının azalması etki mekanizmalarının birbirine yakın olmasındandır. Ethambutol mikobakterilerde ara metabolizmayı bozarak DNA ve RNA sentezini inhibe ederken, rifampicin, DNA tarafından düzenlenenen RNA'yı, RNA polimeraz enzimini inhibe ederek, transkripsiyonu engellemektedir.

Sonuç olarak, tuberkülüoz tedavisinde kullanılan antituberkülüoz 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