

Bir Tüberküloz Hastası: Verem Savaşı Programındaki Sorunlar

Şeref Özkara, Deniz Köksal, Sevkan Gülhan, Duyşen Oran

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Bir Tüberküloz Hastası: Verem Savaşı Programındaki Sorunlar

Bir tüberküloz hastasının tedavisini inceleyerek ülkemizdeki verem savaşının sorunlarını değerlendirmeyi amaçladık. Mart 1993'te başlanan tüberküloz tedavisi yedinci ayında başarısız kalınca ikinci basamak ilaçlarla yeni bir tedavi başlanmıştır. Balgamda ARB yayma ve kültürleri bu ikinci tedavi ile de negatifleşmeyen hastaya, tedavisinin yirminci ayında kavite rezeksiyonu yapılmıştır. Cerrahiden sekiz ay sonra çekilen kontrol toraks bilgisayarlı tomografisi bulgularına dayanarak yeni tedavi planlanmıştır. Hastaneden ayrılan hasta, iki yıl öğrencilik, yedi yıl öğretmenlik yapmıştır. Mart 2004'te hasta bir üniversite hastanesine başvurmuş, balgam yaymasında ARB pozitifliği saptanmış ancak bildirim yapılmamıştır. Eylül 2004'de kız kardeşi tüberküloz tanısı almış, öğretmen kardeşini bildirmiştir. Balgam yaymasında ARB dört pozitif bulunan hasta yatırılmıştır. Bugün hastaya yeni ve etkili bir tedavi rejimi başlanmasında zorluklar vardır. Bu hasta, bize başta doğrudan gözetimli tedavi olmak üzere, tüberkülozlu hastanın bildirim, doğru tedavisi, takibi, kür sağlanana kadar sağlık sisteminin kontrolü altında tutulması ile ilgili verem savaşının temel sorunlarını yansıtmaktadır. Bir tek hastanın tedavisi bile bütünlüklü ve iyi işleyen bir kontrol programını gerektirmektedir.

Anahtar Sözcükler: tüberküloz, tedavi, verem savaşı programı

Geliş tarihi: 26.01.2005

Kabul tarihi: 31.03.2005

ABSTRACT

A Patient with Tuberculosis: Problems in Tuberculosis Control

We aimed to evaluate the problems of tuberculosis control in our country by investigating the therapy of a tuberculosis patient. After failure of a 7-month antituberculosis therapy which was instituted on March 1993, he was given a retreatment regimen with second-line drugs. Sputum smears and cultures for AFB remained positive during retreatment that cavity resection was performed on the twentieth month. Eight months after surgery, new therapy was considered on the basis of control thorax computed tomography findings. The patient left the hospital, afterwards he was a student for two and teacher for seven years. On March 2004, he was admitted to a university hospital and sputum smear was positive for AFB, but he was not notified. On September 2004, when his sister diagnosed tuberculosis, she mentioned about her brother. Sputum smear was four positive for AFB and he was hospitalized. Today there are difficulties in initiating a new and efficient treatment regimen. This patient represents the principle problems of tuberculosis control, at first directly observed therapy, then notification of tuberculosis patients, right therapy, follow-up, and control till the achievement of cure. Even the therapy of a single patient needs a complete and good working tuberculosis control program.

Keywords: tuberculosis, therapy, tuberculosis control program

Received: 26.01.2005

Accepted: 31.03.2005

GİRİŞ

Tüberküloz (TB) hastalığı, diğer hastalıklardan farklı bir özellik göstermektedir. Tek tek hastaların tedavilerini sağlamak yanında toplumda basil yayılmasını durdurmak için bütünlüklü bir yaklaşım, yani bir program gereklidir. Bu program, dünyada "tüberküloz kontrol programı," ülkemizde de yüz yıla yakın süredir "verem savaşı programı" olarak adlandırılmaktadır.

Verem savaşının amacı, hastalığın bulaşmasını önlemek, erken tanı ve tedaviyi sağlamak, sonuçta da toplumda enfeksiyonu, hastalığı ve ölümleri azaltmaktır.

Verem savaşı programı neden gereklidir? Bir hastaya doğru tanı konulmasında, hastanın bildirimini yapılması ve takibinde, tanı alan hastaya doğru tedavi rejimi başlanmasında, tedavinin sürdürülmesi ve sonlandırılmasında standart uygulamalara ihtiyaç vardır. Tanı ve tedaviye ek olarak koruyucu önlemlere (BCG aşısı, koruyucu ilaç tedavisi, kurumlarda bulaşmanın önlenmesine) gerek duyul-

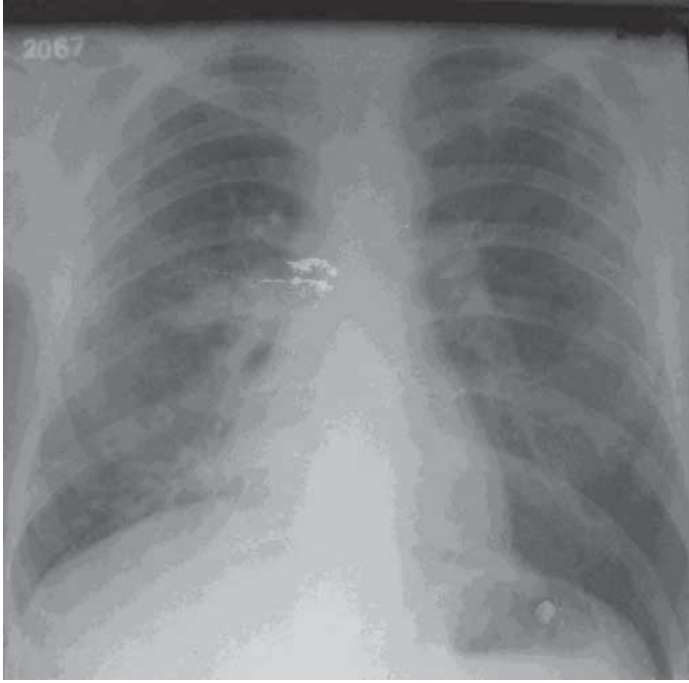
maktadır. Ortak terimler kullanılarak, kayıt, raporlama ve kohort analizlere gerek vardır [1-3].

Bu olgu sunumunda, bir hastanın TB tedavi öyküsünü sunarak, neden verem savaşının bir programla yürütülmesi gerektiğini ve verem savaşı programının ülkemizdeki sorunlarını değerlendirmeyi amaçladık.

OLGU

Otuzaltı yaşında erkek hasta, ilk olarak 1992 yılı Mart ayında bir verem savaşı dispanserinde yeni vaka yayma pozitif akciğer TB tanısı alır. Hastaya izoniyazid (H), rifampisin (R), morfozinamid (Z) ve etambutol (E) içeren standart tedavi rejimi başlanır. Hasta, üç ay, iki ayrı hastanede yatarak ve daha sonra dört ay ayaktan verem savaşı dispanseri kontrolünde tedavisini sürdürür. Tedavinin beşinci ayında görmeyle ilgili sorunu olması üzerine E kesilir. Hasta toplam olarak 5 ay HRZE ve 2 ay HRZ kullanır. Yedi aylık tedavi sonunda balgam yayması pozitif kalan hasta 1992 yılı Ekim ayında uzmanlaşmış bir merkeze yatırılır.

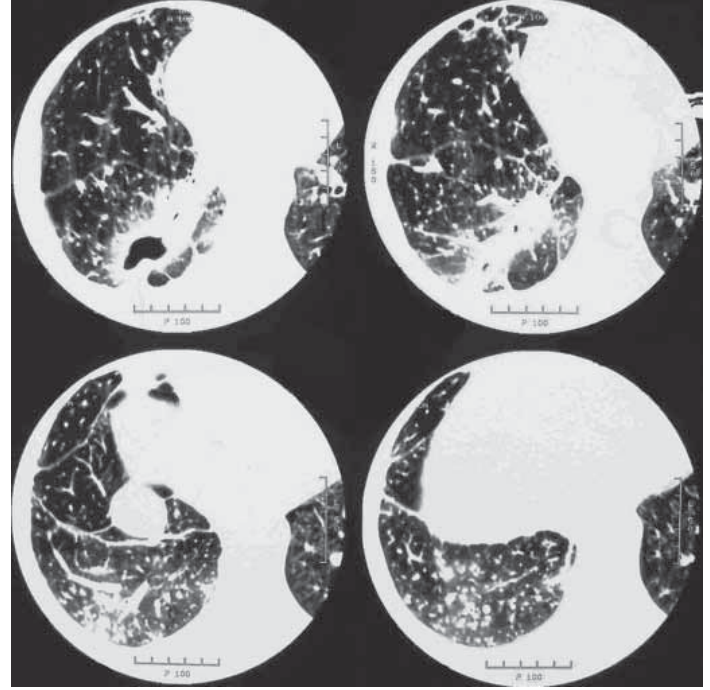
Yazışma Adresi: Dr. Deniz Köksal, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Keçiören Ankara-Türkiye, Tel: +90 312 3552110, e-posta: deniz_koksal@yahoo.com



Şekil 1. İlk tedavisinin başarısız olduğu dönemde (Ekim 1992) çekilen arka-ön akciğer grafisinde, sağ hiler bölgede ve parakardiyak alanda infiltrasyon görülüyor.

Yatış tarihinde çekilen akciğer grafisinde sağ hiler bölgede ve parakardiyak alanda infiltratif görünüm izlenir (Şekil 1). Üç aylık bir süre içinde dosya bilgileri tamamlanır, ilaçlar temin edilir ve 1993 yılı Ocak ayında protionamid (PTH) 750 mg, sikloserin (CYC) 750 mg, ofloksasin (OFL) 300 mg ve streptomisin (S) 1000 mg'den oluşan tedavi rejimi başlanır. Tedavinin 46. gününde sonuçlanan ilaç duyarlılık testinde basilin R ve S'ye dirençli, H ve E'ye duyarlı olduğu görülür ve S kesilir. Diğer üç ilaçla tedavinin sürdürüldüğü 19 ay süresince balgam teksif ve kültürleri hep pozitif kalır. Hastaya 1994 yılı Eylül ayında sağ alt lobdan kavite eksizyonu yapılır. Operasyon sonrası 1994 yılı Kasım ayında incelenen 8 balgam örneğinin birinde teksif pozitif, tüm örneklerde kültür negatif bulunur. 1995 yılı Ocak ve Mart ayında poliklinik kontrolünde bakılan birer balgam örneğinin teksif ve kültürü negatif bulunur. Tedavinin 28. ayı olan 1995 yılı Nisan ayında toraks bilgisayarlı tomografisi çekilir ve rezeksiyon bölgesinde yeni kavite oluşumu ve infiltrasyon görülür (Şekil 2). Hasta balgam veremez. Yeniden tedavi kararı alınır, yeni cerrahi girişim düşünülür; ancak hasta tedaviyi kabul etmez ve kontrole gelmez. Bu tarihten sonra hasta 2 yıl üniversitede öğrencilik yapar ve öğretmen olur. Daha sonra 7 yıl süresince üç ayrı ilde 4 ayrı lisede öğretmenlik yapar.

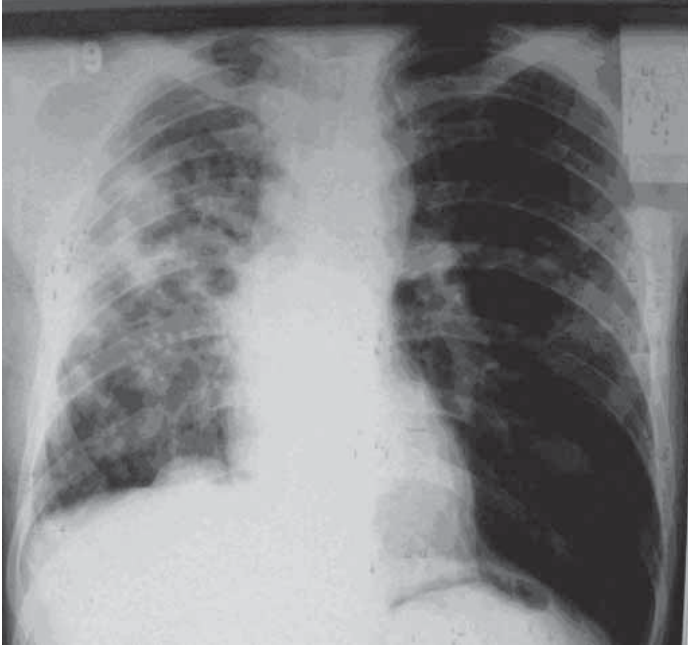
Hasta, 2004 yılı Mart ayında halsizlik nedeniyle bir üniversite hastanesinde göğüs hastalıkları polikliniğine başvurur. Burada alınan balgam örneğinde aside dirençli basil



Şekil 2. İkinci antitüberküloz tedavinin başlangıcından 28 ve cerrahiden 7 ay sonra (Nisan 1995) çekilen bilgisayarlı toraks tomografisinde sağ alt lob superior segmentte rezeksiyon bölgesinde yeni kavite oluşumu ve çevresinde infiltrasyon izleniyor.

(ARB) pozitif bulunur, kültüründe *M. tuberculosis* ürer. Hasta aldığı sonuçları muayene olduğu doktora götürmez. Eylül 2004'te hastanın poliklinik dosyası incelendiğinde, laboratuvar sonucunun dosyaya ulaşmadığı görülür. Bu üniversite hastanesindeki poliklinikten ve laboratuvarından bir bildirim yapılmadığı öğrenildi.

21 Eylül 2004 günü hastanın kız kardeşi başka bir ilde TB tanısı alır ve temaslı öyküsünde öğretmen kardeşini bildirir. Kız kardeşi izleyen dispanser, öğretmen kardeşin yaşadığı ildeki dispanseri arar. Dispanser hastayı bir ilköğretim okulunda bulur ve 2 gün içinde dispansere davet edip, muayenesini yapar. Balgam yaymasında ARB 4 pozitif bulunur. Daha önce dirençli antitüberküloz tedavisi görmüş olması nedeniyle uzmanlaşmış merkeze sevk edilir ve 30 Eylül 2004'te hasta yatırılır. Akciğer grafisinde sağ akciğerde periferde daha yoğun olmak üzere tüm zonlarda ve sol akciğer orta zonda infiltrasyon saptanır (Şekil 3). Özel bir merkezde BACTEC ile majör ve minör antitüberküloz ilaçlar için ilaç duyarlılık testi yapılır. Basil H, R, E, PAS, etyonamid ve rifabutine dirençli; S, Z, ofloksasin, kapreomisin, kanamisin, klofazimine duyarlı bulunur. Hıfzıssıhha Tüberküloz Referans Laboratuvarında yapılan ilaç duyarlılık testinde ise R, E, S, etyonamide dirençli; H, ofloksasin, kanamisin, kapreomisin, PAS, sikloserin ve thiasetazona duyarlı bulunur. Hastaya bu bulguları ile hastanede TB ile ilgili bir kurul oluşturularak yeni tedavi kararı verilir.



Şekil 3. Son yatışında (Eylül 2004) çekilen arka-ön akciğer grafisinde, sağ akciğerde periferde daha yoğun olmak üzere tüm zonlarda ve sol akciğer orta zonda infiltrasyon izleniyor.

TARTIŞMA

Verem savaşının kazanılması; TB bulaşmasının önlenmesi, hastalanmanın önlenmesi, hastanın erken tanı ve etkili tedavisi ile mümkündür. TB tedavisinin ilkeleri şu dört başlıkta toplanabilir: 1) En etkili, güvenli ve kısa süreli tedavi seçilmelidir. 2) Basillerin duyarlı olduğu kombine ilaçlar kullanılmalıdır. 3) İlaçlar düzenli kullanılmalıdır. 4) İlaçlar yeterli süre kullanılmalıdır [4].

İlaçların düzenli ve yeterli süre kullanılması ancak *doğrudan gözetimli tedavi* (DGT) ile mümkün olabilir. DGT, TB hastasının tüm tedavisi süresince ilaçlarının her dozunu denetlenen bir görevli ya da sorumlu bir kişinin gözetiminde içmesi ve bu durumun kaydedilmesi esasına dayanan bir tedavi şeklidir. Ancak DGT ile hastanın ilaçlarını içtiğinden emin olunabilir. Kendi kendine tedavi alan hastaların yaklaşık 1/3'ünün tedaviyi terk ettiği bilinmektedir [5,6]. Bunun sonucunda tedavi başarısızlıkları ve nüksler ortaya çıkmakta, basil saçan hastalar toplumda serbestçe dolaşmaktadır; gelişen ilaç dirençleri, tedavileri daha güç ve pahalı hale getirmektedir; bazı hastalar tedavi şansını kaybetmekte ve kronik TB olmaktadır; TB'ye bağlı ölümler artmaktadır.

Hastamız 1992 yılındaki ilk tedavide, 3 ay hastanede yatarak, 4 ay ayaktan tedavi almıştır. Ancak DGT yapılmadığı için hastanın ne hastanede yatarak ne de ayaktan tedavi aldığı süre içinde ilaçlarını içip içmediğini bilemiyoruz. Hastanın hastaneye yatmış olması bile ilaç içimini garantilememiştir, çünkü o tarihte hastanelerde TB ilaçları DGT ile verilmemekteydi.

Hastanın 1993 yılındaki ikinci tedavisinde başlanan, ilaç duyarlılık testi yapılmamış 4 ilaçla (PTH, CYC, OFL, SM) ve düşük OFL dozuyla, kür sağlayıcı bir sonuç alma olasılığı düşüktür. Tedavi başarısızlığı olmuş ve dirençli hastalarda en az 5-6 ilaçtan oluşan rejimlerle tedavi başlanması önerilmektedir. OFL'nin günlük standart dozu 800 mg'dır, bu hastada 300 mg kullanılmıştır [7,8]. Yine ikinci grup ilaçlarla yapılan tedavide de hem hastanede yatarak, hem ayaktan tedavide DGT yapılmamıştır, hastanın bu ilaçları ne kadar içtiğini de bilemiyoruz.

Dirençli TB tedavisinde cerrahinin özel bir yeri vardır. Kardiyopulmoner rezervi yeterli olan hastada, rezeksiyona uygun yerel kaviteli hastalık varlığında yapılır ve kavite içindeki yoğun bakteri yükünün ortadan kaldırılması sağlanır [9,10]. Cerrahi tedavi, basil sayısının en düşük olduğu tedavinin 3. veya 4. ayında yapılmalıdır [11,12]. Yaygın bilateral hastalık varlığında ya da antimikobakteriyal kontrol sağlanmadan rezeksiyon yapılmamalıdır. Sınırlı cerrahiden kaçınılmalı, ya lobektomi ya da pnömonektomi yapılmalıdır [8,9,13]. Yirmi aydır hep balgam teksif ve kültürü pozitif kalan bir hastada cerrahinin başarı şansının düşük olacağı açıktır, böyle bir durumda esas olan tıbbi tedavidir ve cerrahi tedavi destekleyici bir unsurdur.

Bir hastaya TB tanısı konduktan sonra hastanın tedavisi başarı ile tamamlanana kadar günlük olarak izlenmeli ve ilaçları gözetimli olarak içirilmelidir. Hastanın kaybolması kabul edilemez. Tedavi süresince yatış ve taburculuk işlemleri kurumlar arasında karşılıklı olarak hızlı ve yazılı bir şekilde bildirilmeli, nakil işlemleri garantili bir şekilde yapılmalı ve hasta sürekli olarak bir kurumun denetiminde olmalıdır. Hastanın kaybolduğu 9 yıllık süre içinde hastalığı bulaştırdığı kişiler de hastalandıklarında aynı ilaçlara dirençli TB olacaklardır. Bu da özellikle dirençli olguların tedavisinin çok disiplinli bir DGT programı ile yapılmasını gerektirir.

Mart 2004'de hastayı bir üniversite hastanesinde muayene eden hekim, tanıdan şüphelenmiş ve balgamda ARB bakılmasını istemiştir. Sonuç pozitif gelmiş, ancak hasta sonuçları doktora iletmediği için doktorun durumdan haberi olmamıştır. Aslında olması gereken laboratuvarın pozitif sonucu, isteği yapmış olan doktora bildirmesi ve yine pozitif sonucun hastane tarafından il sağlık müdürlüğüne bildirilmesidir. Bunun için hastanede bir bildirim sisteminin ve bildirim görevlisinin olması gerekir. Bildirim sistemi kurulmayınca ya da sistem iyi işlemeyince, iyi doktor olmak ve hastanede laboratuvar imkanlarının olması yeterli olmamaktadır.

Verem savaşının en önemli unsurlarından biri de hastayı ailesi ve temaslıları ile birlikte değerlendirmek ve bildirim yapmaktır. Hastanın kız kardeşine TB tanısı koyan dispanser hekimi, hastanın çevresinde TB hastası olup olmadığını

Tablo I.

16.03.1992	İlk tedavi (HRZE)
06.10.1992	Uzmanlaşmış merkeze yatış
08.01.1993	İkinci tedavi (prothionamid, sikloserin, ofloksasin, S)
23.09.1994	Sağ alt lob superior segmentten kavite eksizyonu
10.04.1995	Toraks tomografisinde yeni kavite oluşumu ve infiltrasyon saptanır
1995-2004	Yeni tedavi önerisini red ve hasta "kayıp" olur
1995-2004	İki yıl öğrencilik, 7 yıl öğretmenlik yapar
23.03.2004	Üniversite hastanesinde ARB yayma ve kültürü pozitif
21.09.2004	Kız kardeşi TB tanısı alır ve öyküsünde hastayı bildirir
23.09.2004	Dispanser hastayı buluyor, ARB yayması 4 pozitif
30.09.2004	Uzmanlaşmış merkeze yatış

sorgulamış, ailede önceden TB tedavisi görmüş olan hastamızı belirleyerek ilgili dispansere bildirmiştir. Hastanın 2 gün içinde bulunması ve bulunduktan bir hafta sonra da uzmanlaşmış merkeze sevki ve yatışı sağlanmıştır. Her iki dispanserin bu çabası gerçekten takdire değerdir. Burada VSD'nin neden bildirim yapması gerektiği görülmektedir.

Hastanın uzmanlaşmış merkeze yatışından sonra tedavide ne yapılacağı konusu tartışmalıdır. Bunun nedeni, hastanın eski ilaçlarını ne kadar kullandığından emin olmayışımız, ilaç duyarlılık testlerinin özellikle de ikinci grup ilaçlara duyarlılık testlerinin standart olmayışı, kalite kontrolü yapılan laboratuvarlarımızın olmayışdır. Bütün bunlara rağmen bir tedavi kararı versek dahi ilaçları temin etmek ve DGT ile içirmekte sorunlarımız vardır.

Birinci grup ilaçlardan H ve R'ye birlikte direnç olması "çok ilaç direnci (ÇİD)" olarak tanımlanmaktadır. ÇİD-TB, sadece birinci grup TB ilaçlarıyla tedavisi mümkün olmayan bir hastalıktır. Espinal ve arkadaşlarının çalışmasında, ilaç duyarlılık testi (İDT) çalışılmış ve İDT dikkate alınmaksızın standart tedavi verilmiş 6 ülkedeki hastaların tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. ÇİD-TB olan yeni olgularda %52 (n=95/184), eski olgularda ise %29 (n=49/169) tedavi başarısı sağlanmıştır [14]. İkinci grup TB ilaçlarına da direnç gelişmesi, ilaç direnci sorununu büyütmede ve TB tedavisinde ciddi sorun oluşturmakta, sonuçta tedavisi olanaksız hastalar ortaya çıkmaktadır. Bu da kemoterapi öncesi dönem gibi bir durumdur.

Bu hasta, İDT yapılmadan tedaviye başlanması, ilaç direnci nedeniyle uygulanan tedavi rejiminin yetersizliği, cerrahinin zamanlaması ve seçimi konularındaki bilimsel bilgiler; tedavisinin gözetimli içirilmemesi; tedavisine ara verdiği dönemde aranmaması; üniversite hastanesinin laboratuvarından ve polikliniğinden bildirim yapılmaması, dispanserden bildirim yapılması gibi sistemin işleyişine ait pek çok soru-

nu gündeme getirmektedir. Verem savaşının bütünlüklü bir program çerçevesinde ve değişik kurumların sıkı bir işbirliği ile yürütülmesi esastır. Açıktır ki, böyle bir hastada, bir ya da birkaç hekimin iyi klinik uygulama yapması sorunu çözmeye yetmeyecektir. Bir TB hastasında doğru yaklaşım için; erken ve doğru tanı; hastanın bildirim, aile bireyleri ve yakın temaslılarının taranması ve gerekiyorsa koruyucu tedavi ya da tedavileri; ilaç direnci yüksek olan bir ülkede ise, tedavi başlangıcında ilaç duyarlılık testlerinin yapılması; hastaya standart/doğru tedavi rejiminin başlanması; tedavinin klinik ve radyolojik bulgular yanında sıkı bir şekilde bakteriyolojik takibi; tedavisi süresince bütün ilaç dozlarının gözetimli olarak içirilmesi; tedaviyi sürdüren kurumlar arasında hastanın naklinin sağlam bir şekilde yapılması; tedavinin mutlak olarak tamamlanması gereklidir. Bütün bu işlemlerin ancak verem savaşı ile ilgili bir programın, bir kılavuzun, deneyimi olan kurumların ve personelin olması ve bunların uyumlu çalışması durumunda sağlıklı yapılacağı açıktır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO Tuberculosis Programme: Framework for effective tuberculosis control. (WHO/TB/94.179) 1994.
2. An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, (WHO/CDS/TB/2002.297) 2002.
3. Treatment Of Tuberculosis: Guidelines For National Programmes. Third edition. Geneva, World Health Organization, (WHO/CDS/TB/2003.313) 2003.
4. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Ankara:Rekmay Ltd. Şti; 2003;7-52.
5. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis. JAMA 1998;279:943-8.
6. Özkara Ş, Arpaz S, Özkan S ve ark. Tüberküloz tedavisinde doğrudan gözetimli tedavi (DGT). Solunum Hastalıkları 2003;14:150-7.
7. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 1993;329:784-91.
8. Chan ED, Laurel V, Strand MJ et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:1103-9.
9. Pomerantz M, Brown JM. Surgery in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Clin Chest Med 1997;18:123-30.
10. Van Leuven M, De Groot M, Shean KP et al. Pulmonary resection as an adjunct in the treatment of multiple drug-resistant tuberculosis. Ann Thorac Surg 1997;63:1368-72.
11. Goble M, Iseman MD, Madsen LA et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. N Engl J Med 1993;328:527-32.
12. Tahaoglu K, Torun T, Sevim T et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. N Engl J Med 2001;345:170-4.
13. Kır A. Tüberküloz cerrahisi. In: Yüksel M, Kalaycı NG; eds. Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Bimedya Grup; 2001.
14. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG et al. Standart short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. JAMA 2000;283:2537-45.