



Çok İlaça Dirençli Kemik-Eklem Tüberkülozu: Tanı ve Tedavide Zorlu Süreç

Multidrug Resistant Bone-Joint Tuberculosis: Difficult Process in Diagnosis and Treatment

Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN¹, Sinan MERMER², Cengiz ÇAVUŞOĞLU³, Mehmet Sezai TAŞBAKAN⁴,
Gülşen MERMUT¹, Hüsnü PULLUKÇU¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Çine Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Aydın, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makale atfı: Işıkgöz Taşbakan M, Mermer S, Çavuşoğlu C, Taşbakan MS, Mermut G, Pullukçu H. Çok ilaca dirençli kemik-eklem tüberkülozu: tanı ve tedavide zorlu süreç. FLORA 2019;24(3):259-61.

ÖZ

Tüberküloz, dünyada bilinen en eski hastalıklardan birisi olup, özellikle ülkemizde halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen anti-tüberküloz ilaçlara karşı oluşan direnç günümüzde de ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu bildiride çok ilaca dirençli bir kemik-eklem tüberkülozu olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Mycobacterium tuberculosis kompleksi; Çok ilaca dirençli tüberküloz; Kemik-eklem tüberkülozu

ABSTRACT

Multidrug Resistant Bone-Joint Tuberculosis: Difficult Process in Diagnosis and Treatment

Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN¹, Sinan MERMER², Cengiz ÇAVUŞOĞLU³, Mehmet Sezai TAŞBAKAN⁴,
Gülşen MERMUT¹, Hüsnü PULLUKÇU¹

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

² Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Cine State Hospital, Aydın, Turkey

³ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

⁴ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

Tuberculosis is one of the oldest known diseases in the World, and it is still an important cause of mortality and morbidity in our country. Despite the improvements in diagnosis and treatment, resistance to anti-tuberculosis drugs still remains a serious problem. In this report, a multidrug-resistant bone-joint tuberculosis case was presented.

Key Words: Mycobacterium tuberculosis complex; Multidrug resistant tuberculosis; Bone-joint tuberculosis

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), başta akciğer olmak üzere pek çok organı tutabilen ve tedavi edilebilen bir hastalıktır^[1]. Antimikrobiyal ilaçların hemen hepsinde olduğu gibi anti-TB ilaçlarda da direnç en önemli sorunlardan biri olup dirençli TB olguları halk sağlığı açısından endişe yaratmaya devam etmektedir. TB ilaçlarına olan direnç tanımlarına bakıldığında çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB), hem izoniazid hem de rifampisine direnç saptanması olarak ifade edilmektedir^[2]. Bu bildiride ÇİD bir kemik-eklem TB olgusuna ait tanı, tedavi ve izlem sürecinin sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Dört yıl önce akciğer TB'si, iki yıl önce de sağ diz kemik-eklem TB tanısı ile anti-TB tedavi alan 26 yaşında kadın hasta, sağ dizde ağrı ve şişlik şikayetinin tekrar etmesi üzerine yürüme gücünü ile üniversitemiz ortopedi kliniğine başvurmuş. Diz manyetik rezonans görüntülemesinde belirgin efüzyon, sinovyal proliferasyon ve tibial rezorbsiyon saptanan hasta opere edilmiş. Operasyon materyalinin patolojisi non-kazeifiye granülatöz sinovit olarak yorumlanan hasta kliniğimize yönlendirilmiş. Operasyon materyalinden hazırlanan yaymanın mikroskopik incelemesinde aside dirençli boyanan basil (ARB) saptanmamış, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (rt-PCR) (GeneXpert MTB/RIF; Cepheid, ABD) ile örneklerde rifampisine dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTC) tespit edilmiştir. Örneklerin MGIT₉₆₀ (Becton Dickinson, ABD) besiyerinde yapılan kültürlerinde üreme sap-

tanmış ve üreyen izolatta GenoType MTBDR_{plus} kiti (Hain Lifescience, Almanya) ile rifampisin ve izoniazid direnç mutasyonları, GenoType MTBDR_s/kiti (Hain Lifescience, Almanya) ile etambutol direnç mutasyonu saptanmış ve izolat spoligotiplendirme ile SIT53 (T ailesi) olarak tanımlanmıştır. MGIT₉₆₀ sisteminde yapılan primer anti-TB ilaç duyarlılık testlerinde izolatın rifampisin, izoniazid, streptomisin ve etambutole dirençli olduğu saptanırken kanamisin, ofloksasin, moksifloksasin ve amikasin duyarlı olduğu belirlenmiştir. Hastaya amikasin 15 mg/kg/gün, moksifloksasin 400 mg/gün, pas 150 mg/kg/gün, protionamid 15 mg/kg/gün, siklosterin 15 mg/kg/gün dozları ile besli tedavi başlanmıştır. Aylık karaciğer fonksiyon, böbrek fonksiyon ve odyometri testlerinin takibi yapılan hastada tedavinin üçüncü ayında kulak ağrısı olması üzerine amikasin kesilerek kulak burun boğaz (KBB) kliniği ile değerlendirilmiş, sağ kulakta perforasyon saptanan hastanın tedavisine linezolid eklenmiştir. İzlemde odyometri testleri tekrar olağan sınırlara ulaşan hasta için KBB kliniğinin de görüşü alınarak amikasin tekrar başlanmış ve linezolid kesilmiştir. Diz ponksiyon sıvısının kontrol incelemesinde ARB ve TBC-PCR testleri negatif saptanmıştır. Hastanın anti-TB tedavisi amikasin için altı ay, pas + protionamid + moksifloksasin + siklosterin için 24 ay planlanmış ve aylık poliklinik takibine alınmıştır. Tedaviyle dizdeki ağrı ve şişlik yakınmaları düzelen hasta kontrollerine artık yürüyerek gelebilmektedir. Tedavisi biten ve bir yıldır nüks görülmeyen hastanın halen takibi devam etmektedir.

Tablo 1. İlaç direnci ile ilgili tanımlar

İlaça dirençli olgu	En az bir tüberküloz ilacına dirençli basille hastalanmış olgu.
Yeni olgularda ilaç direnci (önceki adlandırılması, primer ilaç direnci)	Yeni olguda, yani daha önce tüberküloz ilacı kullanmamış ya da bir aydan daha az süre kullanmış hastada görülen ilaç direnci.
Tedavi almış olgularda ilaç direnci (önceki adlandırılması, edinsel ya da sekonder ilaç direnci)	Hastanın daha önce bir aydan uzun süre kullanmış olduğu ilaca karşı saptanan dirençtir (Tedaviden önce duyarlılık testi yapılmamışsa, bu ilaç direncinin en baştan mı var olduğu, yoksa tedavi sırasında mı geliştiği bilinemez).
Çok ilaca direnç (ÇİD)	Hem izoniazide hem de rifampisine direnç olmasıdır. Birlikte başka ilaç direnci de olabilir.
Yaygın ilaç direnci (YİD) (İngilizce'de "extensive-drug resistance: XDR")	ÇİD'e ek olarak, bir kinolona ve bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olmasıdır. Birlikte başka ilaç direnci de olabilir.

TARTIŞMA

İlaça dirençli TB her geçen gün büyüyen küresel bir sorundur. İlaç direnci, TB basiline genetik mutasyonları sonucu gelişir ve basilin hangi ilaca ya da ilaçlara dirençli olduğuna göre isimlendirilir (Tablo 1)^[2].

Osteoartiküler TB, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde tüm TB olgularının %2.2-4.7'sini, ekstrapulmoner TB olgularının %10-15'ini oluşturmaktadır. TB'nin osteoartiküler tutulumu büyük oranda vertebra tutulumuyla seyredir. Periferal eklem tutulumu nadir görülmektedir.^[3,4] Bu tutulum çoğunlukla kalça ve diz eklemine etkiler ve genellikle monoartikülerdir.^[4]

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, 2017 yılında 10 milyon olgu TB tanısı almış olup bunların yaklaşık 457.000 (%4.6)'inin ÇİD-TB olgusu olduğu belirtilmiştir. ÇİD-TB olgularının yarıya yakını Hindistan, Çin ve Rusya'da saptanmıştır^[5]. Ülkemizde ise Türkiye'de Verem Savaşı 2018 raporuna göre 2016 yılı içerisinde toplam 12.417 hasta (%92 yeni olgu) tedavi almış olup tüm olguların %19.2'sinde en az bir ilaca direnç saptanırken, %3.3'ünde ÇİD-TB saptanmıştır^[6]. Işıkgöz Taşbakan ve arkadaşları tarafından yapılan ve ekstrapulmoner TB olgularının değerlendirildiği bir çalışmada; kültürde *M. tuberculosis* üreyen toplam 171 örnekteki ÇİD-TB oranı %3.4 olarak bulunmuştur^[7]. Ülkemiz ÇİD-TB açısından yüksek hastalık yüküne sahip 27 ülke arasında değildir^[6].

ÇİD-TB ikinci seçenek anti-TB ilaçlarla tedavi edilebilir ve kür sağlanabilir bir hastalıktır ancak sonuçlar her zaman yüz güldürücü değildir^[8]. Dünyada 2017 yılında ÇİD-TB tedavisi alan hastalarda tedavi başarısı %55 olarak saptanmıştır^[5]. ÇİD-TB'nin ilaçları pahalıdır, ilaçlara bağlı yan etkiler daha fazladır ve tedavi süresi uzundur. Olgumuzda da tedavi sürecinde yan etki olarak ototoksitesite görülmüş olup, tedavisi 24 ay gibi uzun bir süre devam etmiştir.

TB tanısı her ne kadar kolay gibi görünse de dirençli TB olgularının saptanabilmesi için duyarlılık testlerine ihtiyaç vardır. Bu testler her merkezde yapılamadığından bilhassa seçilmiş yüksek riskli olgular (standart anti-TB tedavinin üçüncü ayında yayma ARB pozitifliği devam edenler, anti-TB tedaviye rağmen hastalığı klinik ve radyolojik olarak progresyon gösterenler, ÇİD-TB hastaları ile temas

öyküsü olanlar, relaps gelişen ve tedaviyi tamamlayamayan olgular) duyarlılık testlerinin yapılabildiği merkezlere yönlendirilmelidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: MIT, HP

Analiz/Yorum: MST

Veri Sağlama: CÇ, GM

Yazım: SM

Gözden Geçirme ve Düzeltme: MIT

Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

1. Taşbakan MS, Pullukçu H, Sipahi OR, Işıkgöz Taşbakan M, Özkören Çalık S, Yamazhan T. Evaluation of 694 tuberculous lymphadenitis cases reported from Turkey between 1997-2009 period by pooled analysis method. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:385-93.
2. Türk Toraks Derneği (TTD). Son erişim tarihi: 2011. Available from: https://www.toraks.org.tr/upload-Files/30102014133530-tuberkuloz_tani_ve_tedavi_rehberi.pdf
3. Chuang YC, Wang JL, Chen YC, Chang SC. Characteristics and outcomes of community-onset septic arthritis in adults. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;42:258-64.
4. Ural O, Sümer S, Demir NA, Ciftci S. Diz eklemine gelişen tüberküloz septik artrit olgusu. *FLORA* 2018;23:218-22.
5. World Health Organization (WHO). Son erişim tarihi: 18 Eylül 2018. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
6. Türk Toraks Derneği (TTD). Son erişim tarihi: 22 Ocak 2019. Available from: <https://www.toraks.org.tr/userfiles/file/Turkiyede-Verem-Savas-2018-Raporu.pdf>
7. Taşbakan MS, Akdağ D, Kahraman H, Akyol D, Taşbakan M, Çavuşoğlu C. Culture proven extra pulmonary tuberculosis: drug susceptibility and genetic profile analysis. *Tuberk Toraks* 2018;66:234-8.
8. Karagöz T, Yazicioğlu Moçin O, Pazarlı P, Senol T, Yetiş Duman D, Duman G, et al. The treatment results of patients with multidrug resistant tuberculosis and factors affecting treatment outcome. *Tuberk Toraks* 2009;57:383-92.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Sinan MERMER

Çine Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Aydın-Türkiye

E-posta: sinanmermer@hotmail.com