



# Dirençli Tüberküloz

**Dr. Güneş Şenol**  
**İzmir Bakırçay Üniversitesi**  
**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

# Sunum Planı

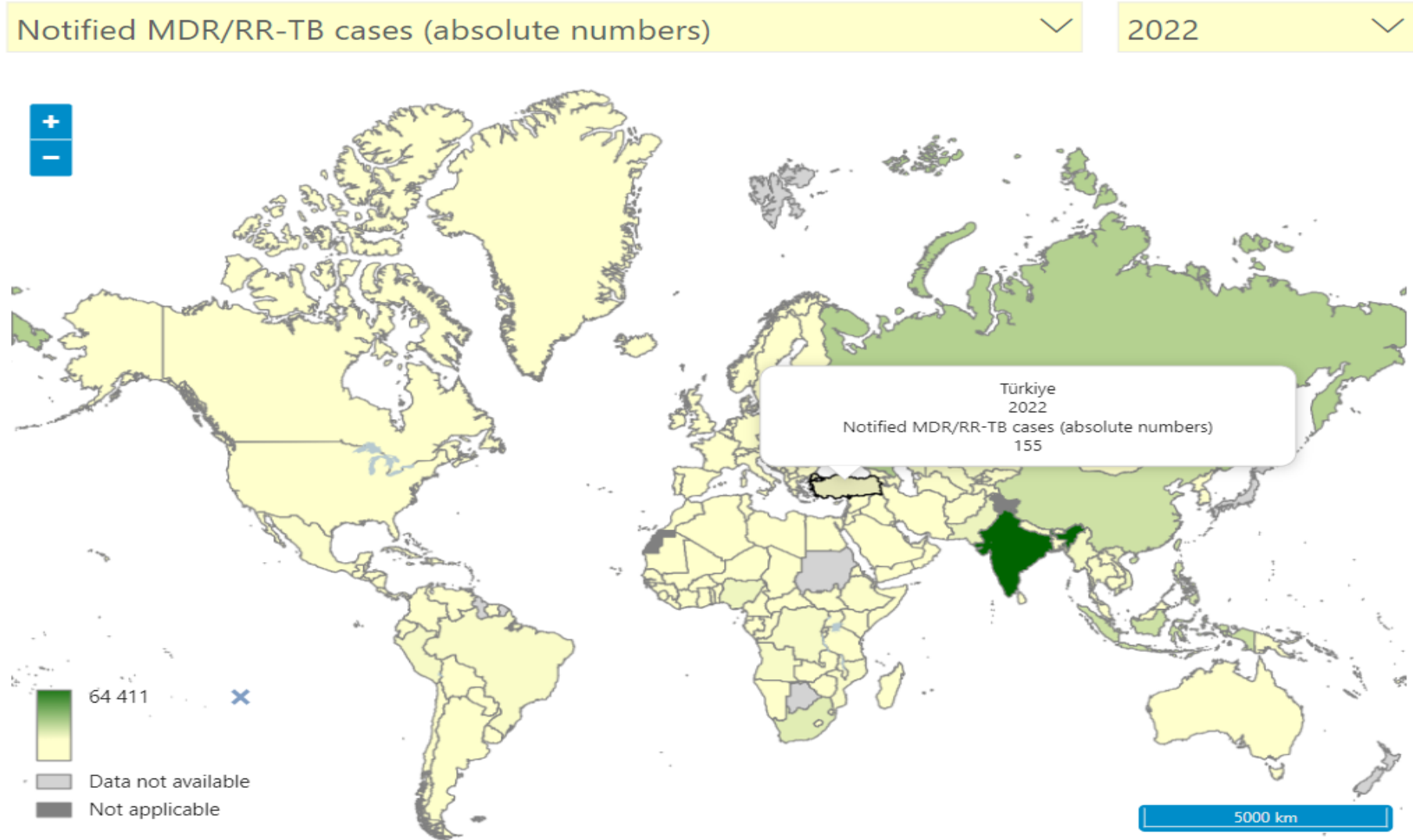
- Tanımlar
- Dirençli TB önemi
- Dünyada Dirençli TB epidemiyolojisi
- Türkiye'de Dirençli TB epidemiyolojisi
- Dirençli TB tedavi önerileri

# Tanımlar

- **Tek ilaç direnci:** Birinci sıra anti-TB ilaçlardan herhangi birine karşı gelişmiş direnç
- **RD:** Rifampisin Direnci
- **Çoklu ilaç direnci:** Birden fazla birinci sıra anti-TB ilaca karşı oluşan direnç
- **Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD):** İsoniazid (H) ve Rifampisin (R) direnci.
  - Birlikte başka ilaç direnci de olabilir.
- **Ön yaygın ilaç direnci (Pre-YİD):** ÇİD + kinolon YA DA parenteral (Amikasin, Kapreomisin, Kanamisin)
- **Yaygın ilaç direnci (YİD):** ÇİD + kinolon + parenteral (Amikasin, Kapreomisin, Kanamisin)

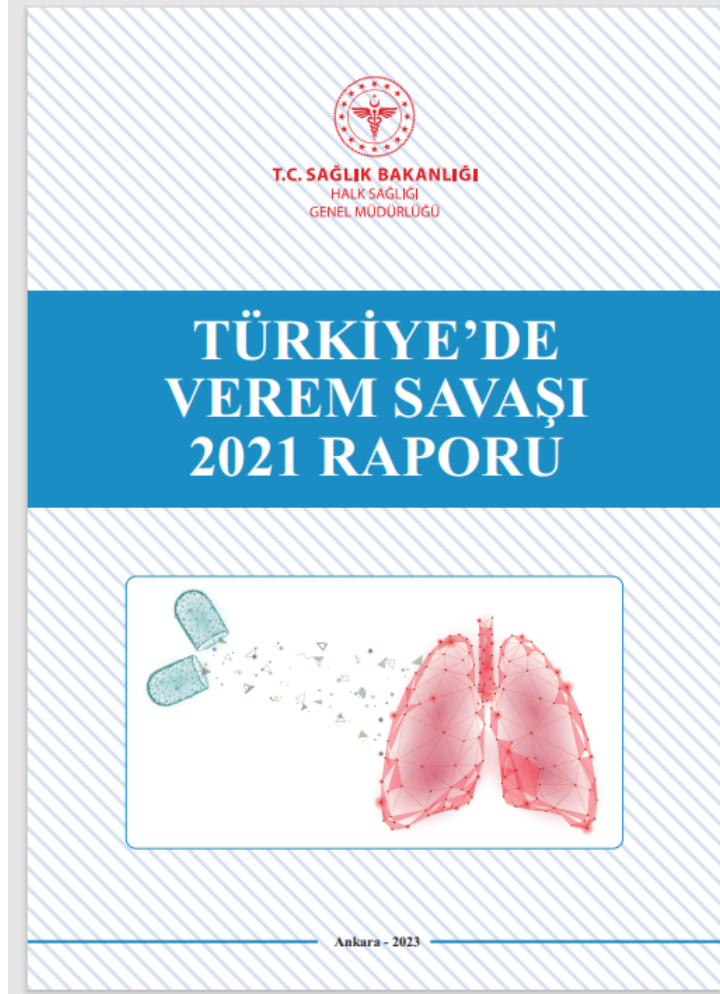


## Diagnosis and notification of rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB)



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

# ÇİD-TB ve YİD-TB Olgu Dağılımı, 2005-2020



Yıl	ÇİD-TB		YİD-TB*		Toplam TB Olgu Sayısı
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde**	
2005	191	0,9	-	-	20.535
2006	249	1,2	-	-	20.526
2007	240	1,2	-	-	19.694
2008	263	1,4	-	-	18.452
2009	222	1,3	-	-	17.402
2010	250	1,5	3	1,2	16.551
2011	262	1,7	1	0,4	15.679
2012	291	2,0	6	2,1	14.691
2013	228	1,7	3	1,3	13.409
2014	253	1,9	2	0,8	13.378
2015	230	1,8	3	1,3	12.772
2016	200	1,6	9	4,5	12.417
2017	191	1,6	2	1,0	12.046
2018	176	1,5	8	4,5	11.786
2019	127	1,1	8	6,3	11.401
2020	113	1,3	3	2,7	8.925

\*YİD-TB sayıları ÇİD-TB sayılarına dahildir. \*\* ÇİD-TB'lere göre yüzde

# İLAÇ DİRENCİ GELİŞİMİ MEKANİZMASI

- Tüberküloz basilinde genetik mutasyonlar oluşur. Doğada, bu mutasyonlar son derece düşük oranda ortaya çıkar. Tedavide yapılan hatalar ve/veya tedavi uyumsuzluğu nedeniyle bu mutant kökenler seçilir
- Tedavideki hatalar;
- Standart ilaç rejimlerinin kullanılmaması
- Yetersiz ilaç kombinasyonu ve dozları,
- Düzensiz ilaç kullanımı,
- Kullanım süresi geçmiş ya da uygun koşullarda saklanmamış ilaçların kullanımı
- Dirençli tüberküloz hastaları da basili bulaştırarak ilaca dirençli tüberkülozun yayılmasına yol açarlar
- Bu nedenle dirençli tüberküloz, sadece o hastanın sorunu olmayıp aynı zamanda toplum sağlığını tehdit eden bir sorundur

# Ulusal TB Kontrol Programı (UTP)

- İlaça dirençli TB yönetimi de UTP çerçevesinde sistematik olarak ele alınır.
- UTP çerçevesinde ele almak;
- DGTS'nin ilaç direnci olan hastaları da kapsamasını,
- Tanı ve takipte kültür sonuçlarının kullanılmasını,
- İlaç duyarlılık testlerinin uygulanmasını,
- İlaça dirençli TB'den şüphelenilen hastaların ilgili merkezlerden birine sevkini ve bu merkezlerde tedavi kararlarının verilmesini,
- İkinci seçenek TB ilaçlarının düzenli teminini ve dağıtımını,
- İlaç direnci olan hastaların program çerçevesinde gözetimli tedavisini,
- Bu hastaların kayıt ve değerlendirmesini içermektedir



# Ülkemizdeki Dirençli TB tedavi merkezleri

- Ankara Atatürk
- İstanbul Yedikule
- İstanbul Süreyyapaşa
- İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastaneleri
- Yukarıda belirtilen 4 eğitim tipi göğüs hastanesi dışında en az 20 TB yatağı olan ve yılda 10'un üzerinde RD/ÇİD/YİD-TB tedavisi verebilecek olan üniversite hastanesi de RD/ÇİD/YİD-TB tedavisi yapabilir

# İLAÇ DİRENCİNDEN ŞÜPHELENİLMESİ GEREKEN DURUMLAR;

1. Önceden tedavi görmüş olgu (tedavi başarısızlığından gelen olgularda ilaç direnci en yüksektir; nüks ve takip dışı kalıp dönen olgular da direnç şüphesi ile sevk edilir/hızlı R direnci çalışılır).
2. İlaç direnci yüksek yerde bulunmuş hasta (özellikle eski Sovyetler Birliği ülkeleri)
3. Dirençli TB hastası ile temas öyküsü olması
4. Düzensiz tedavi almış hasta
5. Önceden tedavi görmüş bir hasta ile temas öyküsü olması
6. Tedavinin üçüncü ayının sonunda hala yayma pozitif hasta
7. Tedavi sırasında hastanın iyileşmediğine karar verilmesi

# RİF DIŞI İLAÇ DİRENCİ DURUMLARINDA TEDAVİ

- S, E ya da SE direnci varlığında (HRZ duyarlı ise) 2 ay HRZ ve 4 ay HR tedavisi yeterlidir.
- Tek İNH direnci ya da İNH+SM direnci
  - İdamede HRE kullanılır ve tedavi süresi 9 aya tamamlanır (Ülkemizde 2003 yılından beri kullanılan tedavi rejimidir)
- İNH ve EMB direnci birlikte
  - İNH, RİF, PZA, SM ve kinolon başlanır, idamede HR + kinolon, 9 ay
- İNH ve PZA direnci birlikte
  - RİF, EMB, SM ve kinolon, iki ay, idame tedavi HRE, kinolon 10 ay.
- İNH, EMB ve PZA ya da İNH, EMB, PZA ve SM
  - İlk 2-3 ay için RİF, kinolon, oral ikinci seçenek ilaç ve parenteral ilaç; parenteral ilaç kesildikten sonra idamede 9-12 ay tedavi
- PZA direnci (M. bovis'te de görülür)
  - İNH, RİF, EMB, SM ile 2 ay, idamede HR ile 7 ay

# ÇİD-TB tedavisi için önerilen ilaçlar

- **Grup 1-** Birinci seçenek oral antitüberkülozlar: İzoniyazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid. Bunlardan duyarlı olanlar tedavide kullanılır.
- **Grup 2-** Parenteral antitüberkülozlar: Streptomisin, kanamisin, amikasin, kapreomisin. Bu ilaçlardan bir tanesi kullanılır.
- **Grup 3-** Fluorokinolonlar: Ofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin. Bu gruptan bir ilaç kullanılır.
- **Grup 4-** Oral bakteriyostatik ikinci seçenek ilaçlar: Etyonamid, protionamid, sikloserin, terizidon (benzer ilaçlar olduklarından etyonamid ve protionamid'den birisi, sikloserin ve terizidon'dan birisi kullanılır), PAS. Bu ilaçlar, ilk üç gruptan seçilen ilaçlara eklenir.
- **Grup 5-** Etkinliği şüpheli ilaçlar: Klofazimin, linezolid, amoksisilin-klavulonat, thiasetazon, imipenem/cilastatin, yüksek doz izoniyazid, klaritromisin. Eğer ilk dört gruptan ilaçlarla yeterli bir rejim oluşturulamazsa bu gruptan ilaçlar eklenir.

# İLAÇ DİRENÇLİ (RD/ÇİD)-TB TEDAVİSİ

- Kısa süreli veya uzun süreli tedavi
- Kinolon ya da parenteral ilaç gruplarından birine direnç varsa uzun süreli tedavi rejimi; ikisi de duyarlı ise kısa süreli tedavi rejimi uygulanır.

**Kısa süreli tedavi rejimi 9 ay sürelidir.**

- **Başlangıç dönemi:** İlk 4 ay: Amikasin, yüksek doz İNH, protionamid, moksifloksasin, etambutol, pirazinamid, klofazimin (AMK, yüksek doz H, PTH, MOKS, E, Z, KLF). Bakteriyolojik konversiyon sağlanamazsa bu 4 aylık başlangıç dönemi 6 aya kadar uzatılabilir.
- **İdame dönemi:** 5 ay süreyle moksifloksasin, etambutol, pirazinamid, klofazimin (MOKS, E, Z, KLF)

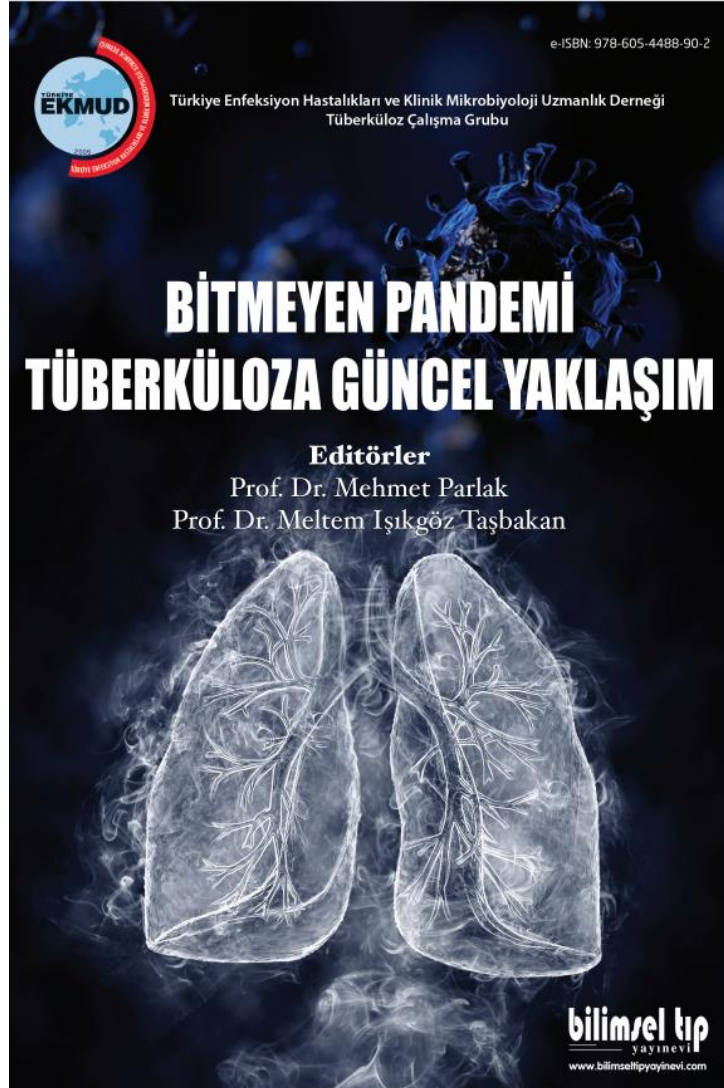
Kısa süreli ÇİD-TB tedavisine başlama kriterleri şunlardır:

- Primer R ya da ÇİD TB tanısı olan
- Kinolon ve parenteral ilaç direnci olmayan
- Daha önce ikinci seçenek TB ilacı kullanmamış olan
- Standart önerilen tedavi rejimini kullanacak olan hastada başlanır.
- Tedaviye alınmayacak grup: Gebeler, akciğer dışı TB, kreatinin klirensi <30ml/dk

# ÇİD-TB Uzun süreli tedavi

- Hastanın tedavi öyküsü,
- İlaç duyarlılık testi sonuçları,
- Kaynak olgu biliniyorsa ve onun ilaç duyarlılık testi sonuçları varsa,
- Yaşadığı yerdeki ilaç direnci durumu göz önüne alınarak
  - **Her olgu için bireysel tedavi rejimi planlanır.**
- ÇİD-TB hastasının rejiminde bir parenteral ve bir kinolon olmak üzere en az 5 aktif ilaç yer alır
  - İlaç duyarlılık testinde duyarlı olan ve daha önce kullanmadığı ilaçlar **aktif ilaç**
  - Daha önce kullandığı fakat İDT'de duyarlı bulunan ilaçlar **aktivitesi şüpheli ilaç**
  - Hem dirençli hem de daha önce kullanmış olduğu ilaçlar **inaktif ilaç**

# Olgu tanımlarına göre tedavi önerileri



Olgu Tanımı	Başlangıç Dönemi	İdame Dönemi
Yeni olgu	İki ay HRZE	Dört ay HR
<ul style="list-style-type: none"><li>Takip dışı kalıp dönen olgu</li><li>Nüks olgu</li></ul>	İki ay HRZES Bir ay HRZE	Beş ay HRE
Tedavi başarısızlığından gelen olgu	<ul style="list-style-type: none"><li>R duyarlı ise yeni olguda uygulanan tedavi başlanır.</li><li>R dirençli ise dirençli TB tedavisi yapan merkeze sevk edilir.</li><li>R direnci için moleküler test yapılamazsa, HRZES başlanır ve ilaç duyarlılık testi (İDT) sonucuna göre tedavi rejimi yeniden belirlenir.</li><li>İDT sonucu elde edilemezse, tedavi 2HRZES/1HRZE/5H-RE şeklinde tamamlanır.</li></ul>	
RD dışında ilaç direnci sap-tanması	S, E ya da SE direnci varlığında (HRZ duyarlı ise) iki ay HRZ ve dört ay HR tedavisi yeterlidir. <ul style="list-style-type: none"><li>Tek INH direnci ya da INH + SM direnci: HRE ve levofloksasin (DSÖ) kullanılır ve tedavi süresi dokuz aya tamamlanır.</li><li>İsoniazid ve ETM direnci birlikte o INH, RFM, PZA, SM ve kinolon başlanır, idamede HR + kinolon, dokuz ay.</li><li>İsoniazid ve PZA direnci birlikte ise: Rifampisin, ETM, SM ve kinolon, iki ay, idame tedavi HRE, kinolon 10 ay.</li><li>İsoniazid, ETM ve PZA ya da INH, ETM, PZA ve SM direnci: İlk 2-3 ay için RFM, kinolon, oral ikinci seçenek ilaç ve parenteral ilaç; parenteral ilaç kesildikten sonra 9-12 ay idame.</li><li>Pirazinamid direnci (M. bovis): İsoniazid, RFM, ETM, SM ile iki ay, idame HR ile yedi ay.</li></ul>	
Yeni ilaçların temin edilebil-diği MDR olgular	Altı ay BDQ, kinolon, klofazimin, yüksek doz INH, PZA, ETM, etionamid, idamede beş ay kinolon, klofazimin, PZA, ETM	
Kinolon direnci olan MDR olgular	Altı-9 ay BDQ, pretomanid, linezolid (Daha önceden iki haftadan uzun BDQ ve linezolid almamış olmalı)	

# Uzun Süreli ÇİD-TB Tedavisinin Evreleri

	Süre	Özellikler
<b>Başlangıç dönemi</b>	En az 4 ay süresince balgam kültürleri sürekli negatif olana kadar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yan etkilerin yakın takibi</li><li>• En azından beş ilaç kullanılmalı</li><li>• Parenteral ilaç içeren rejim olmalı</li></ul>
<b>İdame dönemi</b>	Kültür negatifleştikten sonra 18 ay daha tedavi sürdürülerek toplam süre belirlenir	<ul style="list-style-type: none"><li>• Daha az yan etki</li><li>• Genellikle sadece oral ilaçlar</li></ul>

- Dirençli hastada **balgam konversiyonu** tanımı, en az 30 gün aralarla alınmış iki grup balgamın kültürleri negatif saptandığında ilk negatifliğin olduğu tarih olarak belirtilir
- Yan etkilere dikkat\*



# ÇİD-TB Cerrahi Tedavi

- Tıbbi tedaviye ek olarak cerrahi tedavi yardımcı olabilir.
- Lokalize hastalık olması, lezyonun operasyonla çıkarılabilecek olması ve tahribatın boyutu hasta seçiminde kullanılır.
- Tedavi rejiminin zayıf olduğu ve nüks ya da başarısızlık olasılığı yüksek olan hastalarda cerrahi olanakları zorlanır.
- Solunum kapasitesinin cerrahi sonrasında yeterli olması gerekir. (Toraks bilgisayarlı tomografisi, solunum fonksiyon testi (SFT) ve gerekirse cerrahi sonrası 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacmi (FEV1) belirlemede perfüzyon sintigrafisi)
- Cerrahi tedavide bakteriyolojik yük minimuma indiği zaman, genellikle tedavinin 3-4. ayları tercih edilir.
- Cerrahi işlemde lop ya da akciğerin bütünlüklü rezeksiyonu tercih edilir.
- Cerrahi sonrası, tıbbi tedavi sürdürülür

# Tedavi Sonuç Tanımları

- **Kür:** Tedavi başarısızlığı kanıtı kriterleri olmaksızın tedavi tamamlanmıştır ve başlangıç döneminden sonra en az 30 gün ara ile alınan üç ya da daha fazla ardışık kültür negatiftir
- **Tedavi tamamlama:** Başarısızlık bulgusu olmaksızın tedavi tamamlanmıştır, ancak başlangıç döneminden sonra en az 30 gün ara ile alınan üç ya da daha fazla ardışık kültür negatifliği gösterilmemiştir.
- **Tedavi başarısı:** Kür ve tedavi tamamlama olan vakaların toplamıdır

# Tedavi Başarısızlığı

- Başlangıç döneminin sonunda bakteriyolojik konversiyon olmaması  
ya da
- Negatifleştikten sonra idame döneminde bakteriyolojik pozitifleşme olması  
ya da
- İlaç yan etkileri ya da yeni saptanan ilaç dirençleri nedeniyle tedavi sonlandırılmışsa
- **Takip dışı kalan (Tedavi terk):** Ardışık 2 ya da daha fazla ay boyunca tedavisi kesintiye uğrayan TB hastası
- **Değerlendirilmemiş:** Herhangi bir tedavi sonucu belirlenememiş TB hastası. Bu durum başka bir tedavi birimine nakil edilen ya da tedavi sonucu bilinmeyen olguları da içerir
- **Ölüm:** ...

# ÇİD-TB tedavi sonuçları

Tedavi Sonucu	2. Yıl (24. ay)		3. Yıl (36. ay)	
	Sayı	%	Sayı	%
Tedavi başarısı	96	54,5	131	74,4
Takip dışı kalan	8	4,5	9	5,1
Tedavi başarısızlığı	2	1,1	2	1,1
Ölüm	20	11,4	20	11,4
Halen tedavide	36	20,5	-	-
Yurt dışı nakil	14	8,0	14	8,0
<b>Toplam</b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>

2019 yılı verileri

# DSÖ önerileri

- En son DSÖ kılavuzları, BPaLM olarak adlandırılan, yeni bir 6 aylık rejime öncelik vermektedir:
  - Bedakilin (B), pretomanid (Pa), linezolid (L) ve moksifloksasinden (M)
  - Önceden ön-yaygın ilaca dirençli TB'si olan kişiler için (XDR-TB öncesi, R'ye ve herhangi bir florokinolon'a dirençli), rejim moksifloksasin (BPaL) olmadan kullanılabilir.
  - Şu anda mevcut olan güvenlik verilerine dayanarak, bu rejim yalnızca 14 yaş ve üzeri kişiler için önerilmektedir.
  - 6 aylık rejime uygun olmayan kişiler için diğer 9 aylık veya daha uzun süreli rejimler kullanılabilir.

# DSÖ önerileri

Groups & steps	Medicine	
<b>Group A:</b> Include all three medicines	levofloxacin <i>OR</i>	Lfx
	moxifloxacin	Mfx
	bedaquiline <sup>2,3</sup>	Bdq
	linezolid <sup>4</sup>	Lzd
<b>Group B:</b> Add one or both medicines	clofazimine	Cfz
	cycloserine <i>OR</i>	Cs
	terizidone	Trd
<b>Group C:</b> Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	ethambutol	E
	delamanid <sup>3,5</sup>	Dlm
	pyrazinamide <sup>6</sup>	Z
	imipenem–cilastatin <i>OR</i>	Ipm–Cln
	meropenem <sup>7</sup>	Mpm
	amikacin	Am
	( <i>OR</i> streptomycin) <sup>8</sup>	(S)
	ethionamide <i>OR</i>	Eto
prothionamide <sup>9</sup>	Pto	
<i>p</i> -aminosalicylic acid <sup>9</sup>	PAS	

# DSÖ Tedavi önerileri

İzoniazid dirençli TB: (Rif duyarlılığı doğrulanmış olgularda)

- 6 ay süreyle rifampisin, etambutol, pirazinamid ve levofloksasin
  - streptomisin veya diğer enjekte edilebilir ajanların eklenmesi önerilmez

Standartlaştırılmış, daha kısa ÇİD-TB rejiminin kullanımı

- Kısa ÇİD-TB rejiminde kullanılan ikinci basamak ilaçlarla daha önce 1 aydan uzun süre tedavi görmemiş olan veya florokinolonlara ve ikinci basamak enjekte edilebilir ajanlara direncin dışlandığı ÇİD/RR-TB hastalarında, daha kısa bir tedavi süresi 9-12 aylık ÇİD-TB rejimi

# Daha uzun ÇİD-TB rejimlerinin bileşimi

- Uzun rejimler alan ÇİD/RR-TB hastalarında, tedavinin etkili olması muhtemel en az dört TB ajanı ile başlamasını (üç Grup A ajanının tamamı ve en az bir Grup B ajanı) dahil edilmelidir
- Yalnızca bir veya iki Grup A ajanı kullanılıyorsa, her iki Grup B ajanı da dahil edilecektir.
- Rejim yalnızca A ve B grubu ajanlarla oluşturulamıyorsa tamamlamak için C grubu ajanlar eklenir.
- Linezolid, uzun süreli rejimlerdeki ÇİD/RR-TB hastalarının tedavisine dahil edilmelidir.



# Devam...

- Amikasin, duyarlılığın gösterilmesi ve izlenmesi için yeterli tedbirlerin alınması durumunda, 18 yaş ve üzeri ÇİD/RR-TB hastalarının tedavisine daha uzun süreli rejimlerle dahil edilebilir.
- Amikasin mevcut değilse, aynı koşullar altında streptomisin amikasinin yerini alabilir.
- Etionamid veya prothionamid, p-aminosalisilik asit, ÇİD/RR-TB hastalarının tedavisine ancak bedaquilin, linezolid, klofazimin veya delamanid kullanılmıyorsa veya bir rejim oluşturmak için daha iyi seçenekler mümkün değilse dahil edilebilir.
- Daha uzun rejimlerdeki ÇİD/RR-TB hastalarının tedavisine imipenem-silastatin veya meropenem dahil edilebilir.

# Uzatılmış ÇİD tedavisinin süresi

- Uzun tedavi rejimleri alan ÇİD/RR-TB hastalarında çoğu hasta için toplam 18-20 aylık tedavi süresi önerilmektedir; hastanın tedaviye yanıtına göre süre değiştirilebilir.
- Daha uzun rejimler alan ÇİD/RR-TB hastalarında, çoğu hasta için kültür dönüşümünden sonra 15-17 aylık bir tedavi süresi önerilmektedir; hastanın durumuna göre süre değiştirilebilir

# ÇİD-TB tedavisine hasta yanıtının izlenmesi

- ÇİD/RR-TB hastalarında, tedaviye yanıtın izlenmesi için balgam yayma mikroskopunun yanı sıra balgam kültürü
- Balgam kültürünün aylık aralıklarla tekrarlanması
- Antiretroviral tedavi, CD4 hücre sayısına bakılmaksızın, ikinci basamak antitüberküloz ilaç gerektiren HIV ve ÇİD-TB hastalarına, antitüberküloz tedavisinin başlatılmasını takiben mümkün olan en kısa sürede (ilk 8 hafta içinde) önerilmektedir
- Birkaç ilaç-ilaç etkileşimine (bedakuilin ve efavirenz) dikkat edilmelidir. Tiyoasetazon, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz riski nedeniyle HIV ile yaşayan kişilerde ve HIV durumu bilinmeyen hastalara verilmemelidir.

# ÇİD/RR-TB hastaları için bakım ve destek

- TB tedavisi gören hastalara hastalık ve tedaviye uyum konusunda sağlık eğitimi ve danışmanlık
- TB tedavisi gören hastalara veya sağlık hizmeti sağlayıcılarına aşağıdaki tedaviye uyum müdahalelerinden bir veya daha fazlası (tamamlayıcı ve birbirini dışlayıcı olmayan) önerilebilir:
  - a) izleyiciler ve/veya dijital ilaç monitörü;
  - b) hastaya maddi destek;
  - c) hastaya psikolojik destek;
  - d) personel eğitimi
- TB tedavisi gören hastalara aşağıdaki tedavi uygulama seçenekleri sunulabilir:
  - a) Evde doğrudan gözlemlenen tedavi (DOT)
  - b) Eğitimli profesyonel hizmet sağlayıcılar veya sağlık çalışanları tarafından uygulanan DOT,
  - c) Videoyla gözlemlenen tedavi (VOT)
- ÇİD-TB hastaları, temelde hastaneye yatırmaya dayalı bakım modelleri yerine, esas olarak ayaktan bakım kullanılarak tedavi edilmelidir.
- ÇİD-TB tedavisi gören hastalar için merkezi model yerine merkezi olmayan bir bakım modeli önerilmektedir.

• İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜR  
EDERİM...

