

İzoniazid ve Etambutole Primer Dirençli *Mycobacterium tuberculosis*'e Bağlı Epidural Apse

Epidural Abscess Due to a *Mycobacterium tuberculosis* Strain with Primary Resistance to Isoniazid and Ethambutol

Alper ŞENER¹, Alper AKÇALI², Ozan KARATAĞ³, Şule KOŞAR³,
Yıldız DEĞİRMENCI⁴, Tarık AKMAN⁵

¹ Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale.

¹ Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Çanakkale, Turkey.

² Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale.

² Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Çanakkale, Turkey.

³ Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale.

³ Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Çanakkale, Turkey.

⁴ Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çanakkale.

⁴ Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Çanakkale, Turkey.

⁵ Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Çanakkale.

⁵ Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Çanakkale, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 05.03.2012 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 23.05.2012

ÖZET

Tüberküloz, özgül olarak akciğer tutulumunun ön planda olduğu bir enfeksiyon olmakla birlikte, olguların yaklaşık üçte birinde akciğer dışı tutulum ortaya çıkmaktadır. Bu raporda, primer izoniazid ve etambutol direnci tespit edilen *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu epidural apseli bir olgu sunulmaktadır. Elli yedi yaşında erkek hasta, 10 gündür devam eden bacaklarda güçsüzlük, yürüyememe ve ateş şikayetleriyle acil servise başvurmuştur. Nörolojik muayenede alt ekstremitelerde paraplejik, torakal iki distal anestezik ve derin tendon refleksi hiperaktif bulunan hasta transvers myelit tanısıyla yatırılmıştır. Laboratuvar tetkiklerinde; ESH: 74 mm/saat, CRP: 22 g/L, ALT: 42 IU/L, AST: 45 IU/L ve beyaz küre sayısı 23.000/mm³ (%45 polimorfonükleer lökosit, %45 lenfosit, %10 monosit) olarak saptanmıştır. Spinal manyetik rezonans görüntüleme; C5-6 ve C6-7 vertebra seviyelerinde, anterior epidural mesafede lokalize, korda bası oluşturan, T1 hipointens T2 hiperintens, kontrastlı T1 imajlarda periferik rim tarzında kontrastlanma gösteren, kraniyokaudal boyutu 3 cm, oval, muntazam sınırlı epidural apse izlenmiştir. Hasta, yatışının dördüncü günü nöroşirürji bölümü tarafından opere edilmiştir. Operasyon sırasında alınan apse materyalinin kültüründe (*Mycobacteria Growth Incubator Tube*, BBL; BD, ABD) 12. gün-

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Alper Şener, Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Terzioğlu Yerleşkesi, Çanakkale, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 286 218 0393-2112, **E-posta (E-mail):** dr.alpersener@gmail.com

de *M.tuberculosis* üremiştir. İzolat, yapılan duyarlılık testlerinde rifampisine ve streptomisine duyarlı, etambutole ve izoniazide dirençli bulunmuştur. Hastaya; rifampisin 600 mg/gün, pirazinamid 2 g/gün, etambutol 1.5 g/gün ve levofloksasin 500 mg/gün şeklinde antitüberküloz tedavi başlanmıştır. İkinci ayın sonunda rifampisin 600 mg/gün ve levofloksasin 500 mg/gün kombinasyonu ile devam edilmiş ve toplam tedavi süresi dokuz ay olarak planlanmıştır. Bu olgu, bilgilerimize göre ülkemizdeki ilk primer izoniazide ve etambutole dirençli akciğer dışı tüberküloz olgusudur.

Anahtar sözcükler: *Mycobacterium tuberculosis*; epidural apse; izoniazid; etambutol; primer direnç.

ABSTRACT

Tuberculosis is primarily characterized by pulmonary involvement, however, one third of the cases exhibit extrapulmonary tuberculosis. In this report, a case of epidural abscess due to *Mycobacterium tuberculosis* with primary resistance to isoniazid and ethambutol was presented. A 57-year-old male patient was admitted to emergency service with ten days history of weakness in legs, disability of walking and fever. Neurological examination revealed paraplegia of lower extremities, numbness distal to T2 disc level and hyperactivity of deep tendon reflexes indicating transverse myelitis. Laboratory findings were as follows; ESR: 74 mm/hour, CRP: 22 g/L, ALT: 42 IU/L, AST: 45 IU/L and white blood cell count 23.000/mm³ (45% polymorphonuclear leukocyte, 45% lymphocyte, 10% monocyte). Spinal magnetic resonance imaging showed a fusiform abscess localized at anterior epidural space and extending along levels of C5-6 and C6-7. The longitudinal dimension of the abscess was 3 cm. The lesion was hypointense on T1 and hyperintense on T2 weighted MRI images with prominent rim shaped contrast enhancement on contrast-enhanced T1-weighted images. At fourth day of hospitalization the patient underwent neurosurgical management. *M.tuberculosis* was isolated from the cultures of operation material by Mycobacteria Growth Incubator Tube system (MGIT, BBL; BD, USA) on the 12th day. The isolate was found susceptible to streptomycin and rifampicin, but resistant to isoniazid and ethambutol. The treatment was initiated with rifampicin 600 mg/day, pyrazinamid 2 g/day, ethambutol 1.5 g/day and levofloxacin 500 mg/day. At the end of second month levofloxacin 500 mg/day and rifampicin 600 mg/day combination was sustained and total treatment period was planned as nine months. As far as the national literature was considered, this was the first case of extrapulmonary tuberculosis with primary resistance to isoniazid and ethambutol.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*; epidural abscess; isoniazid; ethambutol; primary resistance.

GİRİŞ

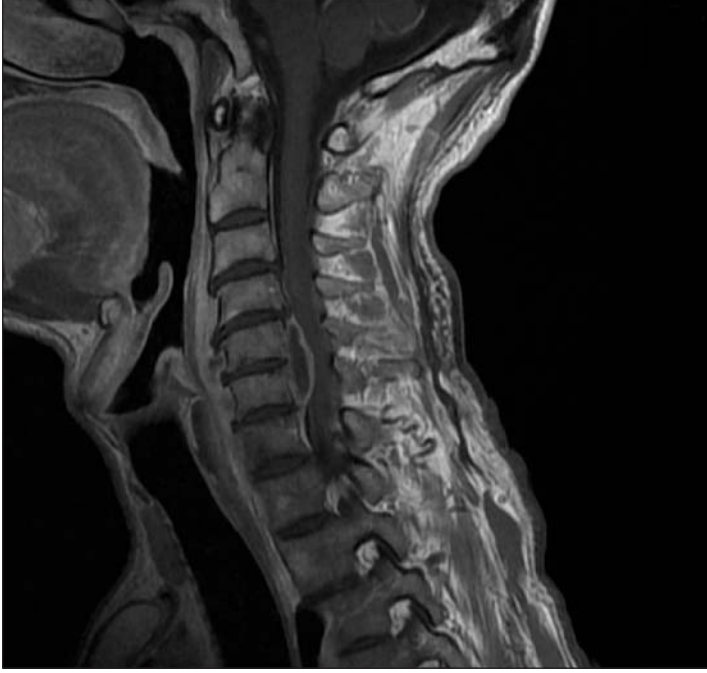
Tüm dünyada sık görülen tüberküloz enfeksiyonu, çoğunlukla akciğerde lokalize olmasına rağmen olguların üçte birinde akciğer dışında yerleşiktir. Dünya Sağlık Örgütü 2010 raporuna göre Türkiye, 22.4/100.000 nokta prevalans değeri ile tüberküloz açısından düşük endemik ülkeler arasına girmiştir¹. Tüberküloz tedavisi birden çok ilaç kombinasyonu ve uzun süreli tedavi gerektirir. Uzun süreli tedavinin ve *Mycobacterium tuberculosis* basilinin özelliklerinden dolayı, hiç tedavi almamış hastalarda (primer) ve tedavi almışlarda zamanla gelişen (sekonder) direnç önemlidir. İlaça dirençli tüberküloz, izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol gibi birinci basamak antitüberküloz ilaçlardan en az birine karşı olan direnç durumunu tanımlar. Çok ilaca dirençli tüberküloz ise en azından izoniazide ve rifampisine birlikte direnç görülmesidir. Yaygın ilaca dirençli tüberküloz çok ilaca dirençli tüberküloza ek olarak kinolon ve parenteral verilen ikinci basamak ilaçlardan birine aminoglikozid direncinin eklenmesidir². Ülkemizdeki direnç oran-

ları; izoniazide %13.1, rifampisine %6.5, etambutole %4.7 ve streptomisine %8.6 olarak bildirilmekte, çok ilaca dirençli tüberküloz oranı ise %5.1 olarak verilmektedir³. Dirençli olgularda ikili ilaç direnci %4.4 oranında olup, bu hastaların %10.8'i daha önce tedavi alan, %3.4'ü ise yeni hastalardan oluşmaktadır⁴. En sık rastlanılan ikili ilaç direnci izoniazide ve streptomisine (%1.3) karşı iken, izoniazid ve etambutol direnci (%0.6) nadir görülmektedir⁴. Bu raporda, bilgimiz dahilinde ilk kez primer izoniazid ve etambutol direnci tespit edilen epidural apseli bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Elli yedi yaşında çiftçilikle uğraşan erkek hasta, 10 gündür devam eden bacaklarda güçsüzlük, yürüyememe ve ateşle acil servise başvurdu. Yapılan muayenede ateş 38.6°C, tansiyon arteriyel 120/80 mmHg, nabız 88/dakika, solunum sayısı 12/dakika ve alt ekstremitte paralejik bulunarak öncelikle travma öyküsü olmadığından nöroloji konsültasyonu istendi. Acil serviste nöroloji bölümü tarafından değerlendirilen hastada; alt ekstremitte paralejik, torakal ikiden distali anestezik ve derin tendon refleksleri hiperaktif bulunarak transvers miyelit tanısıyla hastaneye yatırıldı. Laboratuvar tetkiklerinde; eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 74 mm/saat, C-reaktif protein (CRP): 22 g/L, alanin aminotransferaz (ALT): 42 IU/L, aspartat aminotransferaz (AST): 45 IU/L, beyaz küre: 23.000/mm³ [%45 polimorfonükleer lökosit (PNL), %45 lenfosit, %10 monosit], Na: 135 mEq/L, K: 4.5 mEq/L, Cl: 105 mEq/L, Rose-Bengal (RB) testi pozitif, Wright testi negatif, Coombs'lu Wright testi 1/160 titrede pozitif olarak tespit edildi. Spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de servikal beş ile altıncı vertebra (C5-6) ve servikal altı ile yedinci (C6-7) vertebra hizaları boyunca anterior epidural mesafede lokalize, korda bası oluşturan, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, intravenöz (IV) kontrast madde enjeksiyonu sonrası elde edilen T1 ağırlıklı imajlarda periferik rim tarzında kontrastlanma gösteren, kranioyokaudal boyu 3 cm, fusiform, konturları düzgün epidural apse görünümü izlendi. C5-6 intervertebral diskinde de kontrastlı serilerde sinyal artışı spondilodiskit açısından anlamlı idi (Resim 1). Hastaya ampirik olarak ampisilin-sulbaktam (4 x 1.5 g, IV) ve metronidazol (500 mg 2 x 1, IV) tedavisi başlandı. Nörolojik olarak paralejik olması nedeniyle epidural apse tanısıyla yatışının dördüncü günü nöroşürji bölümü tarafından opere edildi. Operasyon öncesi yapılan testlerinde; anti-HCV, HBsAg ve anti-HIV testleri negatif bulundu.

Hastadan operasyon sırasında alınan materyalin Gram boyamasında bakteri görülmedi, ancak her sahada 10-12 PNL ve 3-5 eritrosit saptandı. Aside dirençli boyamada da bakteri görülmedi. Örnekten yapılan aerop ve anaerop kültürlerde bakteri üremedi, kan kültürlerinde de üreme olmadı. Hastanın operasyon sonrası paralejisi kayboldu. Ateşi düşmesine rağmen birinci hafta sonuna kadar lökositozu, ESH (80 mm/saat) ve CRP (15 g/L) yüksekliği devam etti. Operasyon sonrası 12. günde "Mycobacteria Growth Incubator Tube (MGIT; BBL, BD, ABD)"de *M.tuberculosis* üredi. Yapılan duyarlılık testlerinde izolat; rifampisine ve streptomisine duyarlı, etambutole ve izoniazide dirençli bulundu. Hastaya; rifampisin 600 mg/gün, pirazinamid 2 g/gün, etambutol 1.5 g/gün ve levofloksasin 500 mg/gün şeklinde antitüberküloz tedavi başlandı. İkinci ayın sonunda rifam-



Resim 1. İntravenöz kontrastlı T1 ağırlıklı sagittal servikal MRG'de C5-C7 vertebra korpusları posterior komşuluğu boyunca uzanan, periferik rim tarzında kontrastlanma gösteren epidural apse görünümü.

pisin 600 mg/gün ve levofloksasin 500 mg/gün kombinasyonu ile devam edildi. Toplam tedavi süresi dokuz ay olarak planlandı.

TARTIŞMA

Akciğer dışı tüberküloz, tanısı en zor konulan hastalıklardan birisidir. Ülkemizde akciğer dışı tüberküloz olgularının dağılımı; plevra %32.6, ekstratorasik lenfadenopati %31.4, gastrointestinal sistem %5.5, genitoüriner sistem %5.2, intratorasik lenfadenopati %5.4, vertebra dışı kemik tutulumu %3.9, vertebra tutulumu %3.3, menenjit %2.3, menenjit dışı santral sinir sistemi tutulumu %0.4 ve diğer sistemlerin tutulumu %7.7 oranlarındadır⁴. Özellikle iskelet sistemi tutulumu; spinal tüberküloz, Pott hastalığı, ekstraspinal osteomyelit, artiküler tüberküloz gibi çok farklı kliniklerde karşımıza çıkabilir⁵⁻⁸. Tüberkülin deri testinin sınırlı yararı ve radyolojik olarak bu hastaların çoğunda akciğer grafilerinin normal olması tanının atlanmasına sebep olmaktadır. T hücre temelli testlerle (QuantiFERON TB) alınan sonuçların da güvenilir olmaması, özellikle akciğer dışı tüberkülozda tanı ve tedavinin gecikmesine sebep olmaktadır⁹. Özellikle spinal tüberküloz olgularının tanısında MRG'nin yeri oldukça önemlidir^{10,11}. Bizim hastamızın klinik şikayetlerinin çok kısa süredir olması ve ani ortaya çıkışı, başlangıçta tüberküloz gibi süregelen bir hastalıktan şüphelenilmemesine neden olmuş; ancak hastadan operasyon sırasında alınan materyalin kültüründen pozitif sonuç alınması tanıyı hızlandırmıştır. Bu durum ayrıca, altın standart olan kültür yönteminin tartışmasız üstünlüğünü vurgulamaktadır.

Hastamızda saptanan RB testi pozitifliğine karşın kan kültürlerinde *Brucella* spp. ürememesi nedeniyle yapılan takipte, ikinci ayda tekrarlanan brusella serolojisinde RB testi negatif bulunmuş ve başlangıçtaki pozitif reaksiyon çapraz pozitiflik olarak değerlendirilmiştir. Ancak ülkemizde tüberküloz ve bruselloz koenfeksiyonları azımsanamayacak oranda siktir¹². Bu hastada, apse materyalinde *M.tuberculosis*'in üremesi ve takibinde RB testinin negatif olması yanında, MRG'de izlenen görünümün tüberküloz için tipik olması nedeniyle brusella spondilodiskiti ya da koenfeksiyonu tanılarından uzaklaşmıştır.

İzoniazid direnci *katG*, *kasA* veya daha sıklıkla *inhA* geni nokta mutasyonu ile ortaya çıkar. *InhA* geni, *M.tuberculosis* hücre duvarında yer alan mikolik asit sentezinde görev yapan enol açıl taşıyıcı protein redüktazı kodlar. Bu gen bölgesinin aktivasyon artışı izoniazid direnciyle sonuçlanır. Bu mutasyonun ortaya çıkışı tedavi almış olmaktan bağımsızdır¹³. Bizim hastamızın tıbbi öyküsünde ve aile öyküsünde tüberküloza rastlanmamıştır. İzoniazide dirençli tüberküloz olgularında tedavide ikinci basamak antitüberküloz ajanlardan olan florokinolon grubu antibiyotikler tercih edilmelidir¹⁴. Özellikle bu gruptan önerilen antibiyotikler moksifloksasin ve levofloksasin olup, bizim olgumuzda levofloksasin tercih edilmiştir.

Etambutol, *M.tuberculosis* hücre duvarı komponenti olan arabinozdan arabinan ile arabinogalakattan sentezini sağlayan arabinozil transferaz enzimi inhibisyonuyla etki gösteren mikobakteriyostatik bir ajandır¹⁵. Bakteriyostatik olması yanında rifampisin ve kinolonların antitüberküloz etkinliğini potansiyelize eder. Primer direnci nadir görülen ve tedavi yaklaşımında ihmal edilebilir bir faktördür¹⁴. Bu olguda da etambutol direnci tedavi seçiminde dikkate alınmamıştır.

Ülkemizde akciğer dışı tüberküloz olguları, sıklıkla organa özgül bulguları geç verdiğinden ve çoğunlukla da bu bulguları olan hastaların başvurdukları hekimlerin hastalığa ait deneyimlerinin eksikliklerinden dolayı atlanmaktadır. Sunulan bu olgu, multidisipliner bir yaklaşımla zamanında tanı konulmuş olması ve ülkemizden bildirilen ilk primer ikili ilaca dirençli akciğer dışı tüberküloz olgusu olması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2010. Geneva, Switzerland (WHO/HTM/TB/2010.7).
2. World Health Organization. Outcomes and Recommendations. WHO Global Task Force on XDR-TB, October 2006, Genter. <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2006/np29/en/index.html>
3. European Center for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance in Europe 2009. Stockholm. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_TB_SUR_2009.pdf
4. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Türkiye'de Verem Savaşı 2011 Raporu. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 845. Ankara, 2011. http://www.thsk.gov.tr/tuberkuloz/content/files/yayinlar/raporlar/turkiyede_verem_savasi_2011_raporu.pdf
5. Hodgson SP, Ormerod LP. Ten-year experience of bone and joint tuberculosis in Blackburn 1978-1987. J R Coll Surg Edinb 1990; 35(4): 259-62.

6. Nussbaum ES, Rockswold GL, Bergman TA, Erickson DL, Seljeskog EL. Spinal tuberculosis: a diagnostic and management challenge. *J Neurosurg* 1995; 83(2): 243-7.
7. Vohra R, Kang HS, Dogra S, Saggarr RR, Sharma R. Tuberculous osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79(4): 562-6.
8. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 120(4): 316-53.
9. Song KH, Jeon JH, Park WB, et al. Usefulness of the whole-blood interferon-gamma release assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 63(2): 182-7.
10. Desai SS. Early diagnosis of spinal tuberculosis by MRI. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76(6): 863-9.
11. Pui MH, Mitha A, Rae WI, Corr P. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of spinal infection and malignancy. *J Neuroimaging* 2005; 15(2): 164-70.
12. Karsen H, Karahocagil MK, Irmak H, Demiröz AP. A meningitis case of brucella and tuberculosis co-infection. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42(4): 689-94.
13. Vilchèze C, Wang F, Arai M, et al. Transfer of a point mutation in *Mycobacterium tuberculosis inhA* resolves the target of isoniazid. *Nat Med* 2006; 12(9): 1027-9.
14. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 2010, 4th ed. Geneva, Switzerland. www.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf
15. Telenti A, Philipp WJ, Sreevatsan S, et al. The emb operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nat Med* 1997; 3(5): 567-70.