

KISA BİLDİRİ: SIVAS İLİNDE ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARA DİRENÇ ORANLARI

SHORT COMMUNICATION: RESISTANCE RATES TO ANTITUBERCULOUS DRUGS IN SIVAS PROVINCE

**Uğur GÖNLÜGÜR¹, Mustafa Zahir BAKICI², Tanseli E. GÖNLÜGÜR³,
Mürşit HASBEK⁴**

ÖZET: Günümüzde ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının etken olduğu enfeksiyonlar önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Bu retrospektif çalışmanın amacı, Sivas ili Cumhuriyet Üniversitesi ve Numune Hastanesi laboratuvarlarında Mayıs 2004-Mayıs 2006 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *M.tuberculosis* kompleks suşlarının temel antitüberküloz ilaçlara karşı direnç oranının araştırılmasıdır. Çalışmaya balgam, bronş lavaj sıvısı, açlık mide suyu, idrar, pü, periton sıvısı ve beyin-omurilik sıvısı örneklerinden izole edilen ve her birisi ayrı bir hastaya ait 158 *M.tuberculosis* kompleks suşu dahil edilmiştir. İzolatların tanımlanması ve antitüberküloz ilaç duyarlılık testleri, her iki merkezde de MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) 960 sistemi ile yapılmıştır. Suşların 42'sinde (%26.6) en az bir ilaca direnç saptanırken 116'sı (%73.4) tüm ilaçlara duyarlı bulunmuştur. İzolatlarda direnç oranlarının dağılımı; izoniazid için %17.7 (28/153), streptomisin için %11.4 (18/153), rifampisin için %4.4 (7/153), etambutol için %5.1 (8/153) olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda izoniazid+rifampin direnci ile karakterize çok ilaca dirençli suş oranı %3.8 (6/158) olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak ilimizde, *M.tuberculosis* kompleks suşlarında en sık gözlenen direnç paternlerinin sırasıyla tekli izoniazid direnci (13/158; %8.2), tekli streptomisin direnci (8/158; %5.1) ve kombine izoniazid-streptomisin direnci (8/158; %5.1) olduğu izlenmiş, rifampisine direnç oranımızın (%4.4) ülkemiz verilerinden daha düşük olduğu dikkati çekmiştir.

Anahtar sözcükler: Mycobacterium tuberculosis, ilaç direnci, antitüberküloz ilaç.

ABSTRACT: Infections caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains represent a serious public health problem in recent years. The aim of this retrospective study was to investigate the resistance rates of *M.tuberculosis* complex strains isolated from clinical specimens in the laboratories of Cumhuriyet University and Numune State Hospitals in Sivas province (located in the middle Anatolia), between May 2004-May 2006 period, to the major antituberculous drugs. A total of 158 *M.tuberculosis* complex strains which were isolated from sputum, bronchial lavage

¹ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas. (gonlugur@gmail.com)

² Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas.

³ Sultan 1.İzzettin Keykavus Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Sivas.

⁴ Sultan 1.İzzettin Keykavus Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Sivas.

fluid, stomach fluid, urine, pus, peritoneal fluid and cerebrospinal fluid samples, each of which from different patients were included to the study. The identification of the isolates and antituberculosis drug susceptibility testing were performed by MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) 960 system in both of the laboratories. Of 158 isolates 42 (26.6%) were found resistant to at least one of the drugs, while 116 (73.4%) were susceptible to all of the tested antimycobacterials. The overall resistance rates were found as 17.7% (28/153) for isoniazid, 11.4% (18/153) for streptomycin, 4.4% (7/153) for rifampicin, and 5.1% (8/153) for ethambutol. The rate of multidrug resistant isolates characterized with resistance to isoniazid+rifampicin were 3.8% (6/158). As a result, the most common resistance patterns observed in our region were found as single isoniazid resistance (13/158; 8.2%), single streptomycin resistance (8/158; 5.1%) and combined isoniazid+streptomycin resistance (8/158; 5.1%), respectively, with lower resistance rate to rifampicin (4.4%) in comparison to the previous results reported from Turkey.

Key words: Mycobacterium tuberculosis, drug resistance, antituberculous drugs.

GİRİŞ

Özellikle son yıllarda çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşlarında görülen artış, ülkemiz de dahil olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde tüberkülozun kontrolünü sağlamada ciddi sorunlar yaratmaktadır. Bir toplumda primer direnç oranının yüksek olması, o toplumda uygulanmakta olan tüberküloz (TB) kontrol ve korunma programlarının yetersizliğini gösterirken, yüksek sekonder direnç oranı uygunsuz tedavi programını veya hasta uyumsuzluğunu yansıtmaktadır.

Artan ilaç direnci nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) gibi kuruluşlar, TB tanı ve tedavi protokollerine yeni düzenlemeler getirmiş, mikobakterilerin izolasyon şansını artırmak amacıyla, sıvı ve katı özellikte iki ayrı TB besiyerinin kullanılmasını önermişlerdir. Günümüzde antitüberküloz ilaçlara artan direnç, tedavinin etkili bir şekilde yapılmasını engellemekte, dolayısıyla duyarlılık testlerinin yapılmasını gerekli hale getirmektedir¹⁻⁴.

Bu çalışmanın amacı, ilimizdeki iki büyük hastanede izole edilen *M.tuberculosis* suşlarının temel antitüberküloz ilaçlara karşı direnç oranının araştırılması ve ülkemiz verilerine katkıda bulunabilecek bölgesel sonuçların belirlenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Yapılan retrospektif incelemede, Mayıs 2004-Mayıs 2006 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi ve Numune Hastanesi laboratuvarlarında, 131 balgam, 8 bronş lavaj sıvısı, 6 açlık mide suyu, 6 idrar, 6 pü, 3 periton sıvısı, 3 beyin-omurilik sıvısı ve 2 operasyon materyalinden toplam 165 *M.tuberculosis* kompleks ve 10 atipik mikobakteri suşunun izole edildiği belirlendi. Her iki hastane sonuçlarının karşılaştırmalı değerlendirilmesinde, ortak olan ya da laboratuvarlar arasında farklı sonuç alınan suşlar çalışmadan çıkarılarak, 158 *M.tuberculosis* kompleks suşu çalışmaya dahil edildi. Aynı hastaya ait birden fazla sonuç olması durumunda, hastanın ilk kültür ve ilaç duyarlılık sonucu değerlendirmeye alındı.

İzolasyon, tanımlama ve ilaç duyarlılık testleri her iki laboratuvarında da MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) 960 sistemi (Becton Dickinson, USA) ile yapıldı. Tüm örnekler, kullanılan kitlerin (Becton Dickinson, USA) önerilerine uygun homojenizasyon ve yoğunlaştırma işlemlerinden sonra besiyerine ekilerek inkübe edildi. Ayrıca hazırlanan preparatlar Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemiyle boyandı ve direk mikroskopik incelemeye alındı. Middlebrook 7H9 besiyerinde üreme saptandığında EZN ile boyanarak aside dirençli basiller gözlemlendi ve doğrulama yapıldı. Atipik mikobakterilerin ayırımında BACTEC MGIT 960 sisteminde PNBA (paranitrobenzoik asit) testi kullanıldı.

Üretilen mikobakterilerin duyarlılık testleri, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ve izoniazid için 0.1 µg/mL, rifampisin için 1 µg/mL, streptomisin için 1 µg/mL ve etambutol için 5 µg/mL konsantrasyonlar kullanılarak gerçekleştirildi. En azından izoniazid ve rifampisin direnci olan izolatlar çok ilaca dirençli (ÇİD)-TB olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen 158 *M.tuberculosis* kompleks suşunun 42'sinde (%26.6) en az bir ilaca direnç saptanırken 116'sı (%73.4) tüm ilaçlara duyarlı bulunmuştur. Dirençli izolatların antimikobakteriyel ilaç direnç paternleri ve toplam direnç oranları sırasıyla Tablo I ve II'de gösterilmiştir.

Tablo I. *M.tuberculosis* Kompleks İzolatlarının Direnç Paternleri

Direnç Tipi	Sayı (%)
Sadece İNH	13 (8.2)
Sadece RİF	1 (0.6)
Sadece SM	8 (5.1)
Sadece EMB	5 (3.2)
İNH + SM	8 (5.1)
İNH + RİF	3 (1.9)
İNH + EMB	1 (0.6)
İNH + RİF + SM	1 (0.6)
İNH + RİF + EMB	1 (0.6)
İNH + RİF + SM + EMB	1 (0.6)
Toplam	42 (26.6)

İNH: Isoniazid; RİF: Rifampisin; SM: Streptomisin; EMB: Etambutol.

Tablo II. Her Bir İlaça Göre Toplam Direnç Oranları

Antitüberküloz ilaç	Sayı (%)
İNH	28 (17.7)
RİF	7 (4.4)
SM	18 (11.4)
EMB	8 (5.1)
Çoklu ilaç direnci (İNH+RİF)	6 (3.8)

İNH: Isoniazid; RİF: Rifampisin; SM: Streptomisin; EMB: Etambutol.

TARTIŞMA

Tüberküloz (TB) basillerinde direnç, doğal olarak direnç genlerinin varlığına veya spontan mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir. Doğal direnç olasılığı streptomisin için 10^{-5} , izoniazid (INH) ve etambutol (EMB) için 10^{-6} , rifampisin (RİF) için 10^{-8} düzeyinde olup mutant basillerin oluşumu tamamen rastlantısal ve geri dönüşümsüzdür^{4,5}. Çok ilaca dirençli (ÇİD)-TB ise, hastalarda uygun olmayan tedavi sırasında direncin adım adım birikmesiyle ortaya çıkmaktadır. Klasik direnç yolu; İNH veya streptomisin (SM)'e tekli direnç, İNH+SM ikili direnci, İNH+SM+RİF üçlü direnci, İNH+SM+RİF+EMB dördümlü direnci şeklinde gelişmekte, tüm dirençli olguların %85'inde bu yol gözlenmektedir⁴.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda İNH direnci %9.0-37.2, SM direnci %2.2-38.6, RİF direnci %4.5-32.7 ve EMB direnci %0.2-25.4 arasında, ÇİD-TB oranı ise %3.0-16.5 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir⁵⁻¹⁴. Bizim çalışmamızda İNH, SM ve EMB direnç oranları ülkemiz verilerine benzer bulunmuş, ancak elde ettiğimiz RİF direnci (%5.1) ve ona paralel olarak ÇİD-TB oranının (%3.8) ülkemiz genelinin altında olduğu izlenmiştir. Bölgemiz açısından sevindirici olan bu bulgu, hastalarımızın hem klasik kısa süreli ilaç tedavisine hem de relaps riskinin azalmasına olanak sağlayacaktır. Çalışmamızda SM direncinin (%11.4), EMB direncinden (%5.1) yüksek bulunması nedeniyle, yeni olgularda ampirik tedaviye başlarken SM yerine EMB'ün tercih edilmesi gerektiği düşünülmüştür. SM direncinin yüksekliği, 1990'lı yılların sonlarına kadar prokain penisilin preparatlarına eklenen 0.25-1 gr SM içeren flakonların yaygın kullanımına bağlı olabilir⁶.

Retrospektif değerlendirmemizde, atipik/tipik mikobakteri oranı her iki hastanede ortalama %6.1 (10/165) oranında bulunmuştur. Bu sonuç, ülkemizde %3.0-10.0 arasında bildirilen oranlarla uyumludur⁷⁻⁹.

Çalışmamızda primer ve sekonder direnç oranlarının ayrıştırılmamış olmasının bir eksiklik olduğu düşünülmüştür. Diğer yandan, retrospektif incelemeler sırasında her iki hastanede toplam 368 yayma pozitif olguya rastlanmasına rağmen, büyük bir kısmının (n: 203) antibiyotik duyarlılık sonucunun olmaması, az bir kısmının ise (n: 7) tekrar ya da çelişkili sonuç nedeniyle çalışmadan çıkarılması nedeniyle sadece 158'inin (%43) değerlendirmiş olması oranlarımızı etkilemiş olabilir. Yine de elde ettiğimiz sonuçların ülkemiz verilerine katkıda bulunabileceği ve ülkemizin değişik bölgelerinde yapılacak çalışmalarla anti-TB ilaçlara direnç oranının belirlenmesinin, ulusal tüberküloz savaşına yardımcı olacağı kanısına varılmıştır.

TEŞEKKÜR

Teknik yardımlarından dolayı Cihat Kelek ile Rakibe Kaygusuz'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Kartaloğlu Z, Bozkanat E, Öztürkeri H, Okutan O, İlvan A. BACTEC yöntemi kullanılarak primer antitüberküloz ilaç direnci saptanan 365 tüberküloz olgusu. *Solunum Derg* 2002; 4: 443-8.
2. Güneri S, Ünsal İ, Özpınar A ve ark. *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının antitüberküloz ilaçlara direnç oranları: Ege bölgesine ait iki yıllık verilerin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bült* 2004; 38: 203-12.

3. Baylan O, Kısa Ö, Albay A, Doğancı L. Mikobakteriyoloji laboratuvarımızda 2002 yılında tüberküloz olgularından izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTC) suşları ve antitüberküloz ilaç duyarlılık sonuçları. *Gülhane Tıp Derg* 2003; 45: 256-62.
4. Durmaz R. *Mycobacterium tuberculosis*'de direnç sorunu. *Ankem Derg* 2005; 19: 107-10.
5. Balcı İ, Bayram A, Filiz A. *Mycobacterium tuberculosis*'de birinci seçenek ilaçlara direnç. *İnfeksiyon Derg* 1999; 13: 521-5.
6. Ilgazlı A, Yıldız F, Özkarakas O, Boyacı H, Çebi H, Kaplan Y. Akciğer tüberkülozunda ilaç direnci: Türkiye'de bir sanayi kenti Kocaeli. *Solunum Hastalıkları Derg* 1999; 10: 225-30.
7. Tansel Ö, Yüksel P, Kuloğlu F, Akata F. *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının anti-TB ilaçlara direnci: Trakya Üniversitesi Hastanesinin iki yıllık sonuçları. *İnfeksiyon Derg* 2003; 17: 23-6.
8. Uzun M, Kiraz M, Kaya D, Aktan G, Kasımoğlu Ö. *Mycobacterium* türlerinin antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları. *Ankem Derg* 1993; 7: 273-6.
9. Otkun M, Akata F, Karabay O, Tabakoğlu E, Tuğrul M, Dünder V. Trakya Üniversitesi Hastanesine 1996 yılı içinde başvuran tüberkülozlu olgularda antitüberküloz ilaçlara direnç sorunu. *İnfeksiyon Derg* 1997; 11: 191-6.
10. Aysev AD. Atatürk Göğüs Hastalıkları Merkezi Bakteriyoloji laboratuvarında izole edilen *M.tuberculosis* suşlarında tüberküloz ilaçlarına karşı direnç durumu. *Solunum Hastalıkları Derg* 1992; 3: 149-58.
11. Bülbül AD, Utkaner G, Yılmaz U, Gürsoy M. Tüberküloz ilaçlarına karşı saptanan direnç oranları. *İzmir Göğüs Hastanesi Derg* 1994; 8: 17-24.
12. Şenol G, Kömürcüoğlu B, Kömürcüoğlu A. *Mycobacterium tuberculosis* kökenlerinin antitüberküloz ilaçlara direnç durumu. *İnfeksiyon Derg* 2004; 18: 441-5.
13. Taşova Y, Yaman A, Saltoğlu N, Erdurak Ö, İnal S, Dünder İH. Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarında tüberküloz ilaçlarına karşı saptanan direnç oranları. *İnfeksiyon Derg* 1997; 11: 97-101.
14. Ertoyl E, Tuncer İ, Süerdam M. Yatırılarak tüberküloz tedavisi başlanan 391 hastanın değerlendirilmesi. *S.Ü. Tıp Fak Derg* 1999; 15: 133-8.