

Mycobacterium tuberculosis Kompleksi İzolatlarının Primer Antitüberküloz İlaçlara Direnç Oranları

Resistance Rates of Mycobacterium tuberculosis Isolates to Primary Antituberculous Agents

Devrim Dündar, Gülden Sönmez-Tamer

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Özet

Amaç: Tüberkülozda ilaç direnç surveiansı, tüberküloz kontrol programının önemli bir bileşenidir. Bu çalışmada, 2007 ve 2008 yıllarında laboratuvarımızda izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının araştırılması ve direnç paternlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Tüberküloz kültürü ve duyarlılık testleri BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) sistemi ile, üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. 2007 yılında 1147 örnekten 129 *M. tuberculosis* izole edilerek çift örnekler çıkarıldıktan sonra 87'sine duyarlılık testi yapılırken, 2008'de 1848 örnekten izole edilen 94 izolatın 70'ine duyarlılık testi uygulanmıştır.

Bulgular: *M. tuberculosis* kompleksi izolatlarının 2007'de %62'si, 2008'de %72'si tüm primer ilaçlara duyarlı bulunmuştur. Tek ilaç direnç oranı %21, çok ilaca direnç (ÇİD) oranı %5 olarak belirlenmiştir. Yıllara göre direnç oranları karşılaştırıldığında, 2007 ve 2008 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p<0.05$).

Sonuçlar: Tüberkülozda direnç paternlerinin izlenmesi, uygulanacak tedavi protokollerinin belirlenmesinde ve uzun vadede direnç gelişiminin önlenmesinde yararlı olacaktır.

Klinik Dergisi 2009; 22(2): 52-4.

Anahtar Sözcükler: *Mycobacterium tuberculosis*, tüberküloz, direnç.

Abstract

Objective: Surveillance of drug resistance in tuberculosis is an important component of the tuberculosis control program. The aim of this study was to determine the susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates to primary antituberculous agents and their resistance patterns.

Methods: BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, USA) system was used for tuberculosis culture and susceptibility testing according to the manufacturer's recommendations. During 2007 a total of 129 *M. tuberculosis* were isolated from 1147 samples and susceptibility testing was performed on 87 of them after duplicates were excluded, while during 2008, 94 *M. tuberculosis* were isolated from 1848 samples and susceptibility testing was performed on 70 of them.

Results: A total of 62% and 72% of the *M. tuberculosis* complex isolates were susceptible to all primary antituberculous agents in 2007 and 2008 respectively. Resistance to a single drug was 21% and multidrug resistance (MDR) was 5%. There were no differences between resistance rates in 2007 and 2008.

Conclusions: A follow up of drug resistance patterns in tuberculosis will be useful in determining treatment protocols and preventing drug resistance.

Klinik Dergisi 2009; 22(2): 52-4.

Key Words: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, resistance.

Giriş

Tüberküloz tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya nüfusunun üçte biri *Mycobacterium tuberculosis* ile infektidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2007 yılı itibariyle dünyada 13.7 milyon tüberküloz vakası olup, bunların 0.5 milyonu çok ilaca dirençli (ÇİD) tüberküloz olgularıdır (1). Türkiye'de Verem

Savaşı 2009 raporuna göre 2007 yılı itibariyle ülkemizde 19 694 kayıtlı tüberküloz olgusu bulunmaktadır. Bunların 17 781'i (%90.3) yeni olgudur (2).

Günümüzde dirençli izolatların yaygınlaşması nedeni ile tüberküloz tedavisi ve kontrolünde sorunlar yaşanmaktadır (3). DSÖ'nün tahminlerine göre ÇİD tüberkülozu olan bir hasta hayatı boyunca yaklaşık 20 kişiyi infekte etmektedir (4).

XIV. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2009, Antalya)'nde bildirilmiştir. Presented in the XIVth Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (25-29 March 2009, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Devrim Dündar, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
Tel./Phone: +90 262 303 75 75 Faks/Fax: +90 262 303 80 03 E-posta/E-mail: devrimdundar@hotmail.com

Tüberkülozda ilaç direnç surveyansı, tüberküloz kontrol programının önemli bir bileşenidir. Bu çalışmada, 2007 ve 2008 yıllarında laboratuvarımızda izole edilen *M. tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının araştırılması ve direnç paternlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Kocaeli Üniversitesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2007 ve 2008 yıllarında hastalardan üretilen *M. tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir. Laboratuvarımıza tüberküloz kültürü yapılmak üzere 2007 yılında 1147, 2008 yılında 1848 örnek gönderilmiştir.

Laboratuvara gönderilen örnekler N-Asetil-L-Sistein (NALC) + Sodyum Hidroksit (NaOH) yöntemi ile homojenizasyon ve dekontaminasyon sonrası konsantrasyon işlemi uygulandıktan sonra, üretici firmanın önerileri doğrultusunda BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) sistemine ve Löwenstein-Jensen besiyerine ekilmiş ve boyanmak üzere preparat hazırlanmıştır. Direkt yayma preparatları florasan boya (auramin O) ile boyanarak incelenmiş, Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyası ile de konfirme edilmiştir. BACTEC NAP testi kullanılarak, üreyen bakterilerin *M. tuberculosis* kompleksi veya atipik mikobakteri olduğuna karar verilmiştir. Duyarlılık testleri, streptomisin, izoniazid, rifampisin ve etambutol (SİRE) kiti kullanılarak nonradyometrik bir yöntem olan BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) sistemi ile, üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. İzoniazid ve rifampisine birlikte dirençli olan izolatlar ÇİD olarak kabul edilmiştir.

Duyarlılık testlerinin kalite kontrolünde, denenen ilaçlara duyarlı olduğu bilinen *M. tuberculosis* ATCC 27294 (H37Rv) izolatı kullanılmıştır. İstatistiksel analizler Epilinfo 3.5.1 programı kullanılarak ki-kare testi ile yapılmıştır.

Bulgular

2007 yılında laboratuvarımıza tüberküloz kültürü yapılmak üzere gönderilen 1147 örneğin 129'unda (%11), 2008 yılında gönderilen 1848 örneğin 94'ünde (%5) *M. tuberculosis* kompleksi üremiştir. Çift örnekler ayıklandıktan sonra 2007'de üreyen 87, 2008'de üreyen 70 *M. tuberculosis* kompleksi izolatının antibiyogram sonuçları değerlendirilmiştir. *M. tuberculosis* kompleksi izolatlarının üredikleri vücut bölgelerine göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

M. tuberculosis kompleksi izolatlarının 2007'de %62'si, 2008'de %72'si tüm primer ilaçlara duyarlı bulunmuştur. Tek ilaca direnç oranı her iki yılda da %21, çok ilaca direnç (ÇİD) oranı 2007'de %5, 2008'de %4 olarak belirlenmiştir. Saptanan antitüberküloz ilaç direnç paternleri Tablo 2'de görülmektedir. Yıllara göre direnç oranları karşılaştırıldığında, 2007 ve 2008

yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p < 0.05$).

İrdeleme

Tüberkülozda ilaç direncinin nedeni, nokta mutasyonlar sonucu kromozomal DNA'nın değişikliğe uğraması olup, bu olasılık 10^{-5} - 10^{-8} arasındadır. *M. tuberculosis*'de direnç aktarılabilir özellikte olmadığından, direncin yayılması ancak dirençli izolatlarla enfekte kişiler aracılığı ile olmaktadır. *M. tuberculosis*'de antitüberküloz ilaçlara karşı direnç, tedavide ve tüberküloz kontrol programında yapılan hatalara bağlıdır. HIV ile enfekte kişiler de tüberkülozun yayılımında ve direnç gelişiminde önemli rol oynamaktadır (5,6,7).

DSÖ'nün "Dünyada Antitüberküloz İlaç Direnci 2008 Raporu"na göre en az bir ilaca direnç oranları yeni olgularda %0-56.3, tedavi edilmiş olgularda %0-85.9, tüm olgularda %0-68.9 arasında bildirilmiştir (7). Çalışmamızda iki yıllık süreçte en az bir ilaca direnç oranı %34; tek başına SM, INH ve EMB dirençleri sırasıyla %4, %13 ve %3 bulunmuş, tek başına RIF direncine rastlanmamıştır. Tekli ilaç direnci olarak en fazla INH direnci gözlenmiş olması, bu ilacın tedavide olduğu kadar profilaksiste de tercih edilen bir ilaç olmasına bağlanabilir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda yeni ve tedavi edilmiş olgular birlikte ele alındığında, tek başına SM direnci % 0-7, INH direnci % 2-14, RIF direnci %0-10, EMB direnci %0-3 arasında bildirilmiştir (8-16).

Tablo 2. *M. tuberculosis* İzolatlarının Antitüberküloz İlaçlara Direnç Paternleri

Direnç Paternleri	2007	2008	Toplam
Tüm ilaçlara duyarlı	54 (62)	50 (72)	104 (66)
EMB*	4 (5)	1 (1)	5 (3)
SM†	5 (6)	2 (3)	7 (4)
INH	9 (11)	12 (18)	21 (13)
RIF	-	-	-
INH [‡] +RIF [§] (ÇİD)	3 (3)	1 (1)	4 (3)
INH+RIF+SM (ÇİD)	1 (1)	2 (3)	3 (2)
EMB+SM	1 (1)	-	1 (1)
EMB+INH	3 (3)	-	3 (2)
SM+INH	6 (7)	1 (1)	7 (4)
EMB+RIF	-	1 (1)	1 (1)
EMB+SM+INH	1 (1)	-	1 (1)
Toplam	87 (100)	70 (100)	157 (100)

*EMB: Etambutol, †SM: Streptomisin, ‡INH: İzoniazid, §RIF: Rifampisin,

||ÇİD: Çok ilaca dirençli

Tablo 1. Değerlendirilen *M. tuberculosis* İzolatlarının Vücut Bölgelerine Göre Dağılımı

Yıl	Balgam	Bronkoalveoler Lavaj	Plevra	Periton	İdrar	Mide Açlık Sıvısı	Diğer*	Toplam
2007	47 (54)	18 (21)	1 (1)	3 (4)	1 (1)	3 (3)	14 (16)	87 (100)
2008	31 (44)	21 (30)	4 (6)	-	-	1 (1)	13 (19)	70 (100)

*Diğer: Beyin-omurilik sıvısı, perikard sıvısı, eklem sıvısı, doku biyopsi ve apse materyalleri

DSÖ 2008 raporunda ÇİD oranı yeni vakalarda %2.9, tedavi edilmiş vakalarda %15.3, tüm tüberküloz vakalarında %5.3 olarak bildirilmiş, en yüksek ÇİD oranı %60 ile Özbekistan'da saptanmıştır (7). Sağlık Bakanlığı'nın "Türkiye'de Verem Savaşı 2009 Raporu" verilerine göre 2007 yılında Türkiye'de ÇİD oranı yeni vakalarda %3.1, tedavi edilmiş vakalarda %17.7, tüm tüberküloz vakalarında %5.1'dir (2). Bizim çalışmamızda primer-sekonder direnç ayırımı yapılamamış olup, ÇİD oranı %5 bulunmuştur. Ancak bugün saptanan kombine direnç oranlarının, gelecekteki primer ilaç direncini göstermesi açısından önemli olduğu da bilinmektedir (17).

ÇİD tüberkülozun tedavisi oldukça komplike ve pahalıdır (duyarlı tüberkülozdan 100 kat fazla). DSÖ'nün ÇİD tedavisinde kullanılmasını önerdiği ikinci kuşak ilaçlar pahalı ve toksik olup, uzun süreli tedavi gerektirmektedir (18). Öte yandan, DSÖ ÇİD olgularının %0-30'unun yaygın ilaç dirençli (YİD) tüberküloz olduğunu bildirmiştir. (7). YİD kavramı, INH ve RIF direncine ilaveten bir fluorokinolona ve injektabl bir ikinci kuşak ilaca (amikasin, kanamisin ve kapreomisin) dirençli olguları ifade etmektedir. YİD tüberkülozlu olgularda tedavi süresi, hastanede yatış süresi, klinik komplikasyonlar, tedavide başarısızlık ve mortalite daha fazla görülmektedir (19).

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan tüberkülozda direncin gelişimini ve yayılımını önlemek için, uygun tedavi protokollerinin ve doğrudan gözetim altında tedavinin uygulanmasını kapsayan tüberküloz kontrol programlarının uygulanması önerilmektedir. Yeni ve tedavi edilmiş tüberküloz olgularındaki direnç paternlerinin izlenmesi de, uygulanacak tedavi protokollerinin belirlenmesinde ve uzun vadede direnç gelişiminin önlenmesinde yararlı olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Global tuberculosis control 2009 –epidemiology, strategy, financing. WHO report. WHO/HTM/TB/2009.411. Geneva: World Health Organization, 2009.
2. Türkiye'de verem savaşı 2009 raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, 24 Mart 2009.
3. Jain A, Dixit P. Multidrug-resistant to extensively drug resistant tuberculosis: what is next? *J Biosci.* 2008; 33(4): 605-16.
4. Global tuberculosis control: surveillance, planning and financing. WHO Report. WHO/HTM/TB/2006.362. Geneva: World Health Organization, 2006; 107-9.
5. Otkun M. Tüberküloz tedavisinde temel ilkeler ve direnç sorunu. *Klimik Derg.* 2001; 14(2): 71-82.
6. Durmaz R. Mycobacterium tuberculosis'de direnç sorunu. *Ankem Derg.* 2005; 19(2): 107-10.
7. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. Fourth Global Report [Internet]. Geneva: World Health Organization [erişim 20 Mayıs 2009]. www.who.int/tb/publications/2008/drsreport4_26feb08.pdf
8. Şenol G, Kömürçüoğlu B, Kömürçüoğlu A. Mycobacterium tuberculosis kökenlerinin antitüberküloz ilaçlara direnç durumu. *İnfeksi Derg.* 2004; 18(4): 441-5.
9. Şenol G, Coşkun M, Biçmen C, Erer OF. Aktif akciğer tüberkülozlu hastalardan izole edilen Mycobacterium tuberculosis kökenlerinin ilaç direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2006; 19(2): 71-4.
10. Karadağ A, Tokaç M, Güvenli A, Sünbül M, Günaydın M, Saniç A. Klinik örneklerden izole edilen tüberküloz basili kompleksinin majör antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Ankem Derg.* 2004; 18(4): 189-92.
11. Esen N, Gündüz AT. Dokuz Eylül Üniversitesi'nde izole edilen Mycobacterium tuberculosis izolatlarında ilaç direnci (2000-2002). *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2003; 33(4): 337-42.
12. Aydın O, Beğendik Cömert F, Külah C, Aktaş E, Sümbüloğlu V. Zonguldak ilinde izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının BACTEC MGIT 960 sistemi ile belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2008; 38(2): 61-70.
13. Arseven O, Eraksoy H, Uzun Y, et al. Doğu Karadeniz Bölgesinde tüberküloz ilaçlarına direnç durumu. *Klimik Derg.* 1995; 8(2): 63-7.
14. Zer Y, Çiçek H, Mehli M, Bayıl S, Balcı İ. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2004-2006 yılları arasında tüberküloz hastalarından soyutlanan mikobakterilerin antitüberküloz ilaç direnci. *Klimik Derg.* 2007; 20(1): 20-2.
15. Orhan G, Zer Y, Balcı İ, Bayram A, Korkmaz G. Mikobakteriyoloji laboratuvarında incelenen örneklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2002; 32(3-4): 225-9.
16. Yaylı G, Sözen H, Ağalar C. Isparta yöresinden izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2003; 33(1): 24-30.
17. Saral ÖB, Sucu N, Boz GA, Erdem M, Köksal İ. 442 Mycobacterium tuberculosis suşunda BACTEC yöntemi ile kombine ilaç direncinin araştırılması. *Toraks Derg.* 2007; 8(3): 174-8.
18. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National TB Programmes. 3rd ed. WHO/CDS/TB/2003.313. Geneva: World Health Organization, 2003.
19. Jassal M, Bishai WR. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9(1): 19-30.