

Mycobacterium Tuberculosis Üremesi Saptanan Akciğer Tüberkülozlu Hastaların Antitüberküloz İlaçlara Direnç Oranları

Resistance Rates of Antituberculosis Drugs in Pulmonary Tuberculosis Patients Producing *Mycobacterium Tuberculosis*

Gökhan Perincek¹, Erhan Tabakoğlu², Metin Otkun³, Levent Özdemir⁴, Burcu Özdemir⁵

¹Hakkari Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, Hakkari, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

³Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

⁴Dörtüyl Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, Hatay, Türkiye

⁵İskenderun Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, Hatay, Türkiye

ÖZET

Amaç: *Mycobacterium tuberculosis* üremesi saptanan akciğer tüberkülozlu olguların antitüberküloz ilaç direnç oranlarının belirlenmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2005-2007 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kültürde *Mycobacterium tuberculosis* üremesi saptanan akciğer tüberkülozlu 134 hasta alındı. BACTEC 460 TB sistemi kullanılarak dört major antitüberküloz ilaca (H, R, streptomisin (SM), etambutol (EMB)) karşı gelişen direnç ve çok ilaca direnç oranları araştırıldı.

Bulgular: *Mycobacterium tuberculosis* üremesi saptanan 134 akciğer tüberkülozlu olgunun 31'i bayan, 103'ü erkekti. Hastaların %58.2'sinde Erlich-Ziehl Neelen (EZN) boyama ile Asido Rezistan Basil tespit edildi. Antitbc direnç oranları H %10.4, R %3, EMB %0.7, SM %0.7 olarak saptandı.

Sonuç: Akciğer tüberkülozlu hastalarda belirlenen direnç paternlerinin izlenmesi, uygulanacak tedavi protokollerinin belirlenmesinde ve uzun vadede direnç gelişiminin önlenmesinde yararlı olacaktır. (*Tur Toraks Der 2011; 12: 111-3*)

Anahtar sözcükler: *Mycobacterium tuberculosis*, tüberküloz, direnç

Geliş Tarihi: 26.03.2010

Kabul Tarihi: 16.08.2010

ABSTRACT

Objective: Determination of antituberculosis drug resistance rate in pulmonary tuberculosis patients producing *Mycobacterium tuberculosis*.

Material and Method: 134 pulmonary tuberculosis patients producing *Mycobacterium tuberculosis* in cultures in the Trakya University Medical Faculty Hospital between the years 2005-2007 were enrolled in the study. Four major antituberculosis drugs (H, R, streptomycin (SM), ethambutol (EMB)) resistance and multi-drug resistance rates were investigated. using the BACTEC 460 TB system.

Results: 134 pulmonary tuberculosis patients producing *Mycobacterium tuberculosis* were detected and 31 female patients were found and 103 male patients. Acid resistant bacilli were found in 58.2% of the patients with EZN. Antituberculosis resistance rates were established as H 10.4%, R 3%, EMB 0.7%, SM 0.7%.

Conclusion: It was determined that a follow up of drug resistance patterns in patients with pulmonary tuberculosis will be useful in determining treatment protocols and preventing drug resistance. (*Tur Toraks Der 2011; 12: 111-3*)

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, resistance

Received: 26.03.2010

Accepted: 16.08.2010

GİRİŞ

Tüberküloz tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. 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 yaşan-

maktadır [3]. Tüberkülozda ilaç direnç süreyansı, tüberküloz kontrol programının önemli bir bileşenidir [4]. Bu çalışmada 2005-2007 yılları arasında kültürde *Mycobacterium tuberculosis* üremesi saptanan akciğer tüberkülozlu olguların antitüberküloz ilaç direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 2005-2007 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kültürde

Mycobacterium tuberculosis üremesi saptanan akciğer tüberkülozlu 134 hasta alındı. Olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Olgulardan alınan balgam, bronş lavaj, plevral sıvı ve bronkoalveolar lavaj örnekleri EZN yöntemi ile boyanarak Asido Rezistan Basil arandı ve BACTEC 460 TB sisteminde kültürü yapıldı. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks duyarlılık testlerinde National Committee Clinic Laboratory Standards (NCCLS) tarafından önerilen BACTEC 460 TB sistemi kullanılarak dört major antitüberküloz ilaca (H, R, streptomisin (SM), etambutol (EMB)) karşı gelişen direnç ve çok ilaca direnç oranları araştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

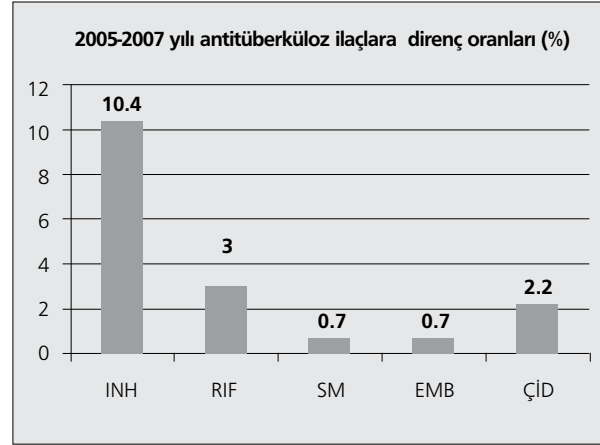
Çalışmaya alınan ve kültürde *Mycobacterium tuberculosis* üremesi saptanan 134 akciğer tüberkülozlu olgunun 31'i kadın, 103'ü erkekti. Hastaların yaş ortalaması 42.4±8.2 idi. Hastaların 117'sinden balgam, 7'sinden bronş lavaj, 6'sından plevral sıvı ve 4'ünden bronkoalveolar lavaj gönderildi. Hastaların 78'inde (%58.2) EZN boyama ile Asido Rezistan Basil tespit edildi.

Hastaların kültür sonuçları değerlendirildiğinde 14'ünde (%10.4) H, 4'ünde (%3) R, 1'inde (%0.7) EMB, 1'inde (%0.7) SM, 3'ünde (%2.2) ÇİD saptandı (Şekil 1).

TARTIŞMA

Mycobacterium tuberculosis üremesi saptanan akciğer tüberkülozlu olguların antitüberküloz ilaç direnç oranlarının belirlenmesi amacı ile yapılan çalışmamızda antitüberküloz ilaç direnç oranları H %10.4, R %3, EMB %0.7, SM %0.7 olarak bulunmuştur. Ülkemiz ve tüberküloz insidansının yüksek olduğu ülkelerdeki önemli sorunlardan biri duyarlılık testlerinin düzenli olarak yapılmamasıdır. Türkiye'de direnç oranlarını ortaya koymak için ülke geneline kapsayan planlı çalışmalar yoktur. Tek tek sağlık kurumlarının yaptığı bağımsız çalışmaların verilerinin karşılaştırılmasında da uygulanan yöntemler, ilaç konsantrasyonları farklı olup sunumda da hatalar vardır [5]. Ülkemizde direnç durumunu yansıtan en kapsamlı yazı, 1984-1989 ve 1990-1995 yılları arasında yapılmış 21 çalışma ve 27.959 suşun sonuçlarını kapsayan meta analiz çalışmasının verilerini içermektedir. 1984-1989'da H %27.8, SM %22.5, EMB %7.8, R %22.3, PRZ %1.6 iken, 1990-1995'te H %23.8, SM %17.9, EMB %7.7, R %22.1, PRZ %6.5 saptanmıştır [6]. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı verilerine göre antitüberküloz ilaç direnç oranları (2005-2007) Tablo 1'de özetlenmiştir [2]. Çalışmamızda antitüberküloz ilaçlar içerisinde hala en yüksek oranda direncin H'ye karşı olmasının en önemli sebebinin H'nin kemoprofilaksiste ve tedavide en fazla kullanılan ilaç olmasından kaynaklandığı, SM direncinde gözlenen düşüşün ise günümüzde beş majör ilaç arasında kullanımının azalmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

ÇİD oranlarının yüksek seyretmesi tüberküloz tedavisini olumsuz yönde etkilemekte ve ileriye dönük kaygıları



Şekil 1. 2005-2007 yılı antitüberküloz direnç oranları (%)

Tablo 1. İlaç duyarlılık testi çalışılan hastalarda her bir TB ilacı için toplam direnç sonuçları (2005-2007)

Yıl	INH %	RIF %	SM %	EMB %
2005	11.5	6.7	8.1	4
2006	12.6	6.7	9.7	5
2007	14.4	7.1	8.2	3.6

arttırmaktadır (4). DSÖ 2008 raporunda ÇİD oranı yeni vakalarda %2.9, tedavi edilmiş vakalarda %15.3, tüm tüberküloz vakalarında %5.3 olarak saptanmıştır [7]. Sağlık Bakanlığının "Türkiye'de Verem Savaşı 2009 Raporu" verilerine göre 2005 yılında yeni vakalarda %3.1, tedavi edilmiş vakalarda %17.7, tüm vakalarda %5.1, 2006 yılında yeni vakalarda %3.2, tedavi edilmiş vakalarda %16.6, tüm vakalarda %5.1, 2007 yılında yeni vakalarda %2.9, tedavi edilmiş vakalarda %15.5, tüm vakalarda %4.9 olarak saptanmıştır [2]. Bizim çalışmamızda primer-sekonder direnç ayrımı yapılamamıştır. Ancak bugün saptanan kombine direnç oranlarının, gelecekteki primer ilaç direncini göstermesi açısından önemli olduğu da bilinmektedir [8]. Çalışmamızda ÇİD oranı tüm vakalarda %2.2 saptanmış olup, Sağlık Bakanlığının "Türkiye'de Verem Savaşı 2009 Raporu" verilerine göre düşüktür.

Mycobacterium tuberculosis üremesi saptanan akciğer tüberkülozlu hastaların sayısının az olması çalışmamızı sınırlayan en önemli etkidir.

Sonuç olarak, akciğer tüberkülozlu hastalarda belirlenen direnç paternlerinin izlenmesi, uygulanacak tedavi protokollerinin belirlenmesinde ve uzun vadede direnç gelişiminin önlenmesinde yararlı olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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;33:605-16.
4. Dündar D, Sönmez-Tamer G. Mycobacterium tuberculosis kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Klimik Dergisi* 2009;22:52-4.
5. Durmaz R. Mycobacterium tuberculosis'de direnç sorunu. *ANKEM Derg* 2005;19:107-10.
6. Yolsal N, Malat G, Dişçi R, ve ark. Türkiye'de tüberküloz ilaçlarına direnç sorununun 1984-1989 ve 1990-1995 yılları için karşılaştırılması: Meta-analiz. *Klimik Dergisi* 1998;11:6-9.
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. Saral OB, Sucu N, Boz GA, ve ark. 442 Mycobacterium tuberculosis suşunda BACTEC yöntemi ile kombine ilaç direncinin araştırılması. *Toraks Dergisi* 2007;8:174-8.