

# BİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE 2010-2016 YILLARI ARASINDA İZOLE EDİLEN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS KOMPLEKS SUŞLARININ BİRİNCİ BASAMAK ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARA DUYARLILIK DURUMLARININ ARAŞTIRILMASI

📧 Mehmet Burak Selek<sup>1</sup>, 📧 Orhan Baylan<sup>1</sup>, 📧 Levent Görenek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

## ÖZET

Tüm dünyada 1990'lı yılların başından beri anti-tüberküloz (anti-TB) ilaçlara karşı gelişen direnç problemi, TB kontrol programlarının başarısını sürekli tehdit etmektedir. Devamlı artış eğiliminde olan bu problem, artık küresel bir boyuta ulaşmıştır. Bu çalışmada, Ocak 2010 ile Aralık 2016 tarihleri arasında elde edilen 252 Mycobacterium tuberculosis kompleks (MTK) izolatı retrospektif olarak incelenmiş ve birinci basamak anti-TB ilaçlara (izoniazid [İNH], rifampisin [RİF], streptomisin [SM], etambutol [EMB]) karşı gelişen primer ve sekonder dirençlilik durumları ortaya konulmuştur.

**Materyal ve Metot:** Mikobakteriyoloji laboratuvarına kabul edilen klinik örneklerin kültür ve antibiyotik duyarlılık test işlemleri, steril vücut sıvıları için doğrudan, kontamine klinik örnekler için ise N-asetil-L-sistein-sodyum hidrokisit yöntemi ile homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemlerinden sonra BACTEC MGIT tam otomatize sisteminde gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** İzolatların 70 (%27,8)'i, dört anti-TB ilaçtan en az birine dirençli bulunmuştur. Tekli veya kombine ilaç direnci gösteren izolat oranımız, İNH, SM, RİF ve EMB için sırasıyla %20,6 (n=52), %12,3 (n=31), %7,5 (n=19) ve %6,7 (n=17)'dir. İzolatların 42 (%16,7)'sinde

tekli ilaç direnci saptanmış olup direnç oranları, İNH, SM, RİF ve EMB için sırasıyla; %9,5 (n=24), %4,0 (n=10), %2,8 (n=7) ve %0,4 (n=1)'tür. Onsekiz (%7,1) izolatın, çoklu ilaç dirençli (ÇİD) TB suşu olduğu anlaşılmıştır. ÇİD-TB suşu dışında kalan birden fazla ilaca dirençli izolat oranımız, %4 (n=10)'tür. Söz konusu tüm ilaçlara dirençli suş oranımız ise %1,6 (n=4)'dür.

**Sonuç:** Çalışmamızda, en az iki ilaca dirençli izolatlarımızın (n=28) tamamında İNH direnci bulunması ve ayrıca izolatlarımızın %20,6'sında (n=52) İNH direnci saptanması dikkat çekici bulgudur. Bu sonuç, her beş izolatımızdan birisinin İNH'ye dirençli olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, hastanemizde daha fazla ÇİD-TB sorunu yaşanmaması için RİF ilacının, direnç gelişmemesi yönünde azami korunması gereklidir. ÇİD-TB oranımız her ne kadar yıllara göre düşüş eğiliminde olsa da, ilaca dirençli TB oranı yüksek olan ülkelere kıyasla ülkemize artan ve kolaylaşan seyahat imkânı ve son yıllarda iç savaş yaşayan ülkelere kıyasla ülkemize artan göç sayısı, ne yazık ki ilaca dirençli TB ve ÇİD-TB sorunlarının ülkemizde yeniden artabileceği endişesini ortaya çıkarmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Mycobacterium tuberculosis kompleks, ilaca dirençli tüberküloz, çok ilaca dirençli tüberküloz, birinci basamak antitüberküloz ilaç direnci. Nobel Med 2019; 15(2): 40-46

## INVESTIGATION OF FIRST-LINE ANTITUBERCULOSIS DRUG SUSCEPTIBILITY TESTING OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX ISOLATES IN A TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL AMONG THE 2010-2016 YEARS

### ABSTRACT

**Objective:** The problem of anti-tuberculosis (anti-TB) drug resistance continually threatens the success of TB control programs all over the world since the beginning of the 1990s. This problem which tends to increase continuously has now reached a global dimension. In this study, 252 Mycobacterium tuberculosis complex (MTC) isolates obtained between January 2010 and December 2016 were analyzed retrospectively and primary and secondary resistance status against first-line anti-TB drugs (isoniazid [INH], rifampicin [RIF], streptomycin [SM], ethambutol [EMB] has been evaluated.

**Material and Method:** Sterile body fluids from clinical specimens accepted and examined directly in the mycobacteriology laboratory; the contaminant clinical samples were firstly subjected to homogenization and decontamination by the N-acetyl-L-cysteine-sodium hydroxide method, followed by culture and antibiotic susceptibility status with the BACTEC MGIT fully automated system

**Results:** Seventy (27.8%) of isolates were found to be resistant to at least one of the four anti-TB drugs. Isolates

showing single or combined drug resistance for INH, SM, RIF and EMB were 20.6% (n=52), 12.3% (n=31), 7.5% (n=19) and 6.7% (n=17) respectively. Single drug resistance was detected in 42 (16.7%) isolates. INH, EMB, SM and RIF resistance rates were 9.5% (n=24), 4.0% (n=10), 2.8% (n=7) and 0.4% (n=1) respectively. Eighteen (7.1%) isolates were found to be multidrug resistant (MDR) TB strains. We have more than one resistant strain isolate except MDR-TB strain, 4% (n=10). The rate of resistance to all drugs was 1.6% (n=4).

**Conclusion:** In our study, it is striking that INH resistance is found entirely in at least two drug resistant isolates (n=28) and also in 20.6% of isolates, INH resistance is detected. This result shows that one of every five isolates is resistant to INH. Therefore, maximum protection of the RIF is necessary to prevent further MDR-TB problems in our hospital. Although our MDR-TB rates tend to decrease by percentage through previous years, increasing and facilitating travel from countries with high MDR-TB rates to our country and recent increase in immigration numbers from countries in civil war seem to be again growing problem for drug resistant TB and MDR-TB.

**Keywords:** Mycobacterium tuberculosis complex, drug resistant tuberculosis, multidrug resistant tuberculosis, first-line antituberculosis drug resistance. Nobel Med 2019; 15(2): 40-46

## GİRİŞ

Tüberküloz (TB), bilinen en eski hastalıklardan birisidir.<sup>1-3</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün istatistiklerine göre; halen dünya çapında ölüm nedenleri arasında dokuzuncu, tedavi edilebilir bir enfeksiyon hastalığı olmasına rağmen enfeksiyöz bir ajana bağlı ölüm nedenleri arasında ise HIV/AIDS'in üstünde birinci sırada yer almaktadır.<sup>1</sup> Dünya nüfusunun 1/3'ünün TB basili ile enfekte olması, her yıl yaklaşık dokuz milyon yeni TB olgusunun ortaya çıkması, son yıllarda dünya genelinde HIV epidemileri ile birlikte ilaca dirençli TB (İD-TB) olgularında hızlı bir artış izlenmesi ve yılda yaklaşık 1.5 milyon kişinin TB hastalığından ölmesi, dikkatlerin yeniden bu hastalığa yönelmesine neden olmuştur.<sup>4</sup>

Özellikle 1990'lı yılların başından itibaren dikkati çeken İD-TB sorunu, artık günümüzde küresel boyuta ulaşmıştır. Özellikle çok ilaca dirençli (ÇİD) TB olgularında izlenen artış, TB kontrol programlarının başarısını tehdit eden en önemli sorundur.<sup>5,6</sup> ÇİD-TB; birinci basamak (primer=majör)

anti-TB ilaçlardan olan izoniazid (İNH) ve rifampisine (RIF) karşı dirençli Mycobacterium tuberculosis kompleks (MTK) izolatlarının neden olduğu TB hastalığıdır.<sup>3-5,7</sup> DSÖ, günümüzde dünya genelinde yaklaşık 500.000 ÇİD-TB olgusunun bulunduğunu tahmin etmektedir.<sup>5</sup> Özellikle ÇİD-TB'li olguların kısa sürede belirlenerek uygun bir şekilde tedavi edilmeleri, hem tedavi maliyetlerinin azalmasını, hem de bulaş zincirinin kırılarak toplumdaki ÇİD-TB hastalarının kontrol altına alınmasını sağlamakta ve yeni ÇİD-TB olgularının gelişimini önlemektedir.<sup>4</sup> ÇİD-TB'li hastaların tedavi edilebilmeleri, TB kontrolünün temel bileşenidir. Amerikan Toraks Cemiyeti ve Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), TB'li hastaların doğru tedavi edilebilmeleri ve anti-TB ilaçlara direnç gelişiminin önlenmesi için eski ve yeni tüm TB olgularında en azından birinci basamak anti-TB ilaçların duyarlılık testlerinin yapılmasını önermektedir. Ampirik ÇİD-TB tedavilerinin planlanmasında, TB basillerine ait direnç paternlerinin bilinmesi oldukça önemlidir.<sup>5</sup>

TB'nin endemik olduğu ülkemizde anti-TB ilaçlara direnç sorunu, giderek daha büyük önem

BİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE 2010-2016 YILLARI ARASINDA İZOLE EDİLEN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS KOMPLEKSUSLARININ BİRİNCİ BASAMAK ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARA DUYARLILIK DURUMLARININ ARAŞTIRILMASI

kazanmaktadır.<sup>7</sup> Anti-TB ilaçlara direnç gelişimi, hastaya, klinisyene, laboratuvara, yönetime ve ilaç üreticilerine bağlı hatalı, eksik veya yetersiz tedavi uygulamaları sonucu oluşmaktadır.<sup>4</sup> İlaçlara direnç gelişiminin önlenmesinin en iyi yolu, hastaların doğru tedavi ve düzenli takip edilmeleridir.<sup>5</sup>

Çalışmamızda, TB hastalarına ampirik tedavi başlayan klinisyenlere yol göstermek ve ÇİD-TB dahil İD-TB olgularının insidansının belirlenmesine yönelik yapılan epidemiyolojik çalışmalara katkı sağlamak amacıyla, Ocak 2010-Aralık 2016 tarihleri arasında izole ettiğimiz MTK izolatlarımızın birinci basamak anti-TB ilaçlara direnç oranları retrospektif olarak belirlenmiştir.

## **MATERYAL VE METOT**

### **Hastalar ve Çalışma Planı**

Çalışmaya, 01 Ocak 2010-31 Aralık 2016 tarihleri arasında geçen yedi yıllık sürede, İstanbul ilinde üçüncü basamak sağlık kurumu olan hastanemizin farklı kliniklerine başvurmuş, yapılan muayene ve tetkikleri sonucu akciğer veya akciğer dışı TB şüphesi taşıyan hastalar dahil edildi. Bu dönemdeki mikobakteriyoloji laboratuvarı raporları ile hastaların klinik muayene ve anamnez kayıtları, retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya katılan hastaların daha önce anti-TB ilaç kullanıp kullanmadıkları, farklı zamanlarda hastane otomasyon sistemlerimizin değişmesi ve hasta kayıtlarındaki eksiklikler nedeniyle kesin olarak ortaya konamadı. Mikobakteriyoloji laboratuvarımıza TB şüphesi taşıyan hastalardan gönderilen solunum sistemi (balgam, açıklık mide suyu, bronkoalveolar lavaj) ve solunum sistemi dışı (doku parçası, parasentez sıvısı, idrar, beyin omurilik sıvısı, yara akıntısı, eklem sıvısı, apse) klinik örnekleri değerlendirildi. Çalışmanın yürütüldüğü laboratuvar, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun dış kalite programına dahildir.

### **Klinik Örneklerin Dekontaminasyon-Homojenizasyon ve Kültür İşlemleri**

Klinik örneklerin ekim öncesi tüm ön işlemleri ve anti-TB duyarlılık test prosedürleri, koruyucu giysi, eldiven ve gözlük gibi kişisel koruyucu donanım kullanılarak Class 2 biyolojik güvenlik kabini (Bio II A, Telstar Life Science, İspanya) gerçekleştirildi. Mikobakteriyoloji laboratuvarına kabul edilen klinik örneklerden steril vücut sıvıları, doğrudan; kontamine klinik örnekler ise CDC tarafından önerildiği şekilde ön işlemlerden sonra

kültüre alındı. Ön işlemler olarak kontamine klinik örnekler, önce N-asetil-L-sistein-sodyum hidroksit yöntemi ile homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemleri uygulandı. Sonra pH'ları, fosfat tamponu ile ayarlandı (pH=6,8) ve en sonunda soğutmalı santrifüjde 3000xg'de 20 dakika süreyle klinik örnek yoğunlaştırıldı. Elde edilen sedimentin kültür işlemlerinde, BACTEC MGIT 960 florometrik tam otomatize TB sisteminde kullanılan ve modifiye Middlebrook 7H9 sıvı besiyeri içeren MGIT tüplerinden (Becton Dickinson Diagnostics, Sparks, MD, ABD) ve Löwenstein-Jensen klasik besiyerinden faydalanıldı.

### **İzolatların Tanımlanma ve Anti-TB İlaçlara Duyarlılık Test İşlemleri**

MTK ve non-TB mikobakterilerin ayırımında, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda MPT64 antijenini saptayan BD MGIT-TBc İdentifikasyon Testi (TBc ID) (Becton Dickinson Diagnostics, Sparks, MD, ABD) uygulandı. İzole edilen MTK suşlarının birinci basamak anti-TB ilaçlara (İNH, RİF, streptomisin [SM] ve etambutol [EMB]) duyarlılık/dirençlilik durumları, hazır olarak temin edilen söz konusu antibiyotiklerin süspansiyonları kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda aynı sistemde belirlendi. BACTEC MGIT 960 sisteminde ilaçların son konsantrasyonları; üretici firmanın önerileri doğrultusunda İNH için 0.1 µg/ml, RİF için 1 µg/ml, SM için 1 µg/ml ve EMB için 5 µg/ml olacak şekilde hazırlandı. İç kalite-kontrol sürecinde, test edilen tüm anti-TB ilaçlara duyarlı olduğu bilinen M.tuberculosis H37Rv (ATCC 27294) suşu kullanıldı.

### **Kabul ve Red Kriterleri**

Eğer bir hastanın bir yılda birden fazla izolata anti-TB duyarlılık testi yapılmışsa ve daha sonraki örneklerde ÇİD-MTK suşu izole edilmemişse, ilk izolat sonuçları değerlendirmeye alındı. Eğer MTK izole edilmiş hastanın hem balgam örnekleri hem de balgam dışı örnekleri incelenmiş ise sadece ilk balgam örneğinin sonucu kabul edildi.

## **BULGULAR**

Çalışmamızda, mikobakteriyoloji laboratuvarımıza gönderilen 12.146 klinik örnekten 438 (%3,6)'inde MTK üremesi tespit edilmiştir. Aynı hastanın mükerrer MTK izolatları çalışma kapsamı dışında bırakıldığında elimizde sadece 252 MTK izolatı kalmıştır. Bu suşların 224 (%88,9)'ü solunum sistemi, 28 (%11.1)'i solunum sistemi dışı klinik örneklerden

<b>Tablo. Antitüberküloz İlaçların Yıllara Göre Dirençlilik Durumları</b>																
	YILLAR														Toplam (n=252)	
	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Duyarlı izolat sayısı	28	56.0	21	80.8	22	66.7	43	75.4	33	86.8	18	69.2	17	77.3	182	72.2
En az birine dirençli izolat sayısı	22	44.0	5	19.2	11	33.3	14	24.6	5	13.2	8	30.8	5	22.7	70	27.8
<b>Toplam izolat sayısı</b>	50	19.8	26	10.3	33	13.1	57	22.6	38	15.1	26	10.3	22	8.7	252	100
Herhangi İNH direnci*	13	26.0	4	15.4	11	33.3	11	19.3	3	7.9	6	23.1	4	18.2	52	20.6
Herhangi SM direnci*	4	8.0	4	15.4	6	18.2	8	14.0	3	7.9	4	15.4	2	9.1	31	12.3
Herhangi RIF direnci*	5	10.0	3	11.5	5	15.2	5	8.8	0	0	1	3.8	0	0	19	7.5
Herhangi EMB direnci*	9	18.0	2	7.7	2	6.1	1	1.8	1	2.6	1	3.8	1	4.5	17	6.7
Sadece İNH direnci	7	14.0	1	3.8	5	15.2	5	8.8	1	2.6	3	11.5	2	9.1	24	9.5
Sadece EMB direnci	7	14.0	0	0	0	0	1	1.8	0	0	1	3.8	1	4.5	10	4.0
Sadece SM direnci	1	2.0	1	3.8	0	0	2	3.5	2	5.3	1	3.8	0	0	7	2.8
Sadece RIF direnci	1	2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4
<b>Tek ilaca direnç toplamı</b>	16	32.0	2	7.7	5	15.2	8	14.0	3	7.9	5	19.2	3	13.6	42	16.7
İNH+RIF direnci	1	2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4
İNH+RIF+SM direnci	1	2.0	1	3.8	3	9.1	5	8.8	0	0	1	3.8	0	0	11	4.4
İNH+RIF+EMB direnci	2	4.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8
İNH+RIF+SM+EMB direnci	0	0	2	7.7	2	6.1	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1.6
<b>ÇİD-TB</b>	4	8.0	3	11.5	5	15.2	5	8.8	0	0	1	3.8	0	0	18	7.1
İNH+SM direnci	2	4.0	0	0	1	3.0	1	1.8	1	2.6	2	7.7	2	9.1	9	3.6
İNH+EMB direnci	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2.6	0	0	0	0	1	0.4
<b>ÇİD dışındaki polidirençler</b>	2	4.0	0	0	1	3.0	1	1.8	2	5.3	2	7.7	2	9.1	10	4.0

İNH: İzonlazid, RIF: rifampisin, SM: streptomisin, EMB: ethambutol, ÇİD-TB: çok ilaca dirençli tüberküloz  
\*Aynı anda diğer bir birinci basamak antitüberküloz ilaca da dirençli olabilir.

izole edilmiştir. MTK üretmesi olan klinik örneklerin %68,3 (n=172)'ünü balgam, %13,1 (n=33)'ini ağızlık mide suyu, %7,5 (n=19)'ini bronkoalveolar lavaj, %3,2 (n=8)'sini doku parçası, %2,8 (n=7)'ini parasentez sıvısı, %2,0 (n=5)'sini idrar, %1,2 (n=3)'sini beyin omurilik sıvısı, %1,2 (n=3)'sini yara akıntısı, %0,4 (n=1)'ünü eklem sıvısı ve %0,4 (n=1)'ünü apse materyali oluşturmuştur. İzolatların 182 (%72,2)'si, test edilen tüm anti-TB ilaçlara duyarlı bulunmuş iken kalan 70 (%27,8)'i, söz konusu dört anti-TB ilaçtan en az birine dirençli olduğu saptanmıştır. En az bir ilaca dirençli 70 (%27,8) izolattan 42 (%16,7)'sinde tekli, 11 (%4,4)'inde ikili, 13 (%5,2)'ünde üçlü ve dördünde (%1,6) dördü anti-TB ilaç direnci bulunmuştur. Tekli ya da kombine anti-TB ilaç direnci gözetmeksizin İNH, SM, RIF ve EMB için direnç oranları sırasıyla; %20,6 (n=52), %12,3 (n=31), %7,5 (n=19) ve %6,7 (n=17) olarak tespit edilmiştir. Tekli anti-TB ilaç direnci incelendiğinde ise 252 izolatın 42 (%16,7)'sinde herhangi bir anti-TB ilaca tekli ilaç direnci bulunduğu anlaşılmıştır. İNH, EMB, SM ve RIF için bulunan tekli ilaç direnç

oranları ise sırasıyla; %9,5 (n=24), %4,0 (n=10), %2,8 (n=7) ve %0,4 (n=1) olarak saptanmıştır. Onsekiz (%7,1) izolatın ÇİD-TB suşu olduğu anlaşılmıştır. 2010-2013 yılları arasında ÇİD-TB oranımız, %8-15,2 aralığında iken 2014-2016 yılları arasında ise %0-3,8 aralığında olduğu tespit edilmiştir. Birden fazla anti-TB ilaca dirençli izolatlardan (n=28, %11,1) ÇİD-TB suşu dışında kalanların oranı, %4 (n=10)'tür. Söz konusu tüm anti-TB ilaçlara dirençli suş oranı, %1,6 (n=4)'dir (Tablo).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Tüm dünyada İD-TB, halk sağlığı açısından halen süreklilik arz eden önemli bir tehdittir.<sup>1</sup> Anti-TB duyarlılık test sonuçları olmadan yapılan tedaviler, direnç gelişimini artırmaktadır.<sup>8</sup> Ulusal TB Tanı Rehberi, hem kültürde üreyen ilk MTK suşundan hem de tedaviye yanıtızlık veya direnç gelişimine bağlı olarak tedavinin üçüncü ayı ve sonrasında yapılan kültürde üreme saptanması halinde yeni izolattan anti-TB ilaç duyarlılık testlerinin yapılmasını önermektedir.<sup>9</sup>

BİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE 2010-2016 YILLARI ARASINDA İZOLE EDİLEN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS KOMPLEKSUSLARININ BİRİNCİ BASAMAK ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARA DUYARLILIK DURUMLARININ ARAŞTIRILMASI

Anti-TB ilaç duyarlılık testinde altın standart, emek yoğun çalışma gerektiren agar proporsiyon yöntemidir. Bu yöntemin uygulanma zorluğu yanısıra aynı zamanda uzun sürede sonuç vermesi, hastaların tedavi almalarında gecikmelere neden olmaktadır. Sıvı besiyerlerinin kullanıldığı otomatize ilaç duyarlılık yöntemlerinde yapılan duyarlılık testleri, özellikle birinci basamak anti-TB ilaçlar için daha güvenilir olup aynı zamanda daha hızlı sonuç vermektedir. Kaynakları sınırlı olan ülkelerde anti-TB ilaç duyarlılık testlerinin, en azından ÇİD-TB riski yüksek olgularda yapılması önerilmektedir.<sup>7</sup>

Ülkemizde yapılan çalışmalarda MTK suşlarında elde edilen anti-TB ilaçlara direnç oranları, farklılıklar gösterebilmektedir. Kısa ve ark., Ankara'da 1998-2001 yılları arasında eski ve yeni TB'li hastalardan izole ettikleri 470 MTK suşundan 400 (%85,1)'ünü tüm birinci basamak anti-TB ilaçlara duyarlı bulduklarını, 70 (%14,9) izolatın ise anti-TB ilaçlardan en azından birisine dirençli olduklarını bildirmişlerdir.<sup>6</sup> Baylan ve ark., Ankara'da 2002-2003 yılları arasında yeni TB'li hastalardan izole ettikleri 151 MTK suşundan 122 (%80,8)'sini söz konusu dört ilaca duyarlı bulduklarını, 29 (%19,2)'unun ise en azından birisine dirençli olduklarını belirtmişlerdir.<sup>2</sup> Sezen ve ark.'nın 2011 yılında Ankara'da Tüberküloz Laboratuvar Sürveyans Ağı (TuLSA) grubu ile birlikte yaptıkları çalışmada, yeni akciğer TB'li hastalardan izole ettikleri 213 MTK suşundan 197 (%92,5)'sinin söz konusu tüm dört anti-TB ilaca ve beraberinde pirazinamide duyarlı oldukları, 16 (%7,5)'sının ise bahsedilen beş ilaçtan en azından birisine dirençli saptadıkları; öncesinde tedavi görmüş olgulardan izole ettikleri 16 MTK suşundan ise 10 (%62,5)'unun tüm beş ilaca duyarlı oldukları, altı (%37,5) izolatın beş ilaçtan en azından birisine dirençli buldukları ifade edilmiştir.<sup>10</sup> Artan ve ark., Kayseri'de Ocak 2009-Kasım 2012 tarihleri arasında eski ve yeni TB'li hastalardan izole ettikleri 275 MTK suşundan 205 (%74,5)'ini dört anti-TB ilacın tümüne duyarlı bulduklarını, 70 (%25,5)'inin ise en azından birisine dirençli olduklarını belirtmişlerdir.<sup>3</sup> Özmen ve ark., Erzurum'da Ocak 2014-Haziran 2016 yılları arasında eski ve yeni TB'li hastalardan izole ettikleri 120 MTK suşundan 106 (%88,3)'sının dört ilaca duyarlı, 14 (%11,7)'ünün ise en azından birisine dirençli olduklarını vurgulamışlardır.<sup>8</sup> Çalışmamızda, eski ve yeni TB'li hastalardan izole ettiğimiz 252 MTK izolatından 182 (%72,2)'si, tüm birinci basamak anti-TB ilaçlara duyarlı bulunmuş iken 70 (%27,8)'inin en azından birisine dirençli oldukları saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda tekli ve kombine ilaç direnç oranı toplamının, en sık İNH ve SM'de olduğu bildirilmiştir.<sup>2,3,8,10</sup> Çalışmamızda da benzer şekilde, tekli ve kombine ilaç direnç oranı toplamının, İNH (%26,6) ve SM (%12,3)'de saptandığı ve bu iki ilacı, RİF (%7,5) ve EMB (%6,7)'nin takip ettiği görülmektedir. İNH'de saptadığımız %20,6'lık tekli ve kombine ilaç direnç toplamı oranı, yüksekliği bakımından dikkat çekicidir. Bu sonuç; her beş MTK izolatından birisinin, tekli veya diğer ilaç dirençlilikleri ile birlikte (kombine) İNH'ye dirençli olduğunu göstermektedir. Hatta çalışmamızda, en az iki ilaca dirençli olan izolatların tamamında (n=28), İNH direncinin varlığı gözlenmiştir. Dolayısıyla hastanemizde ÇİD-TB gelişiminin önlenmesi için RİF ilacına direnç gelişmemesi bakımından bu ilacın iyi korunması, RİF'in endikasyon dışında kesinlikle kullanılmaması gereklidir.

Kısa ve ark., tekli ve kombine İNH direnç toplamını %9,8 (n=46), SM direnç toplamını %4,5 (n=21), EMB direnç toplamını %5,3 (n=25), RİF direnç toplamını %2,6 (n=12) oranlarında tespit etmişlerdir.<sup>6</sup> Baylan ve ark., tekli ve kombine İNH direnç toplamını %15,2 (n=23), SM direnç toplamını %4,6 (n=7), EMB direnç toplamını %4,0 (n=6), RİF direnç toplamını %3,3 (n=5) oranlarında bulmuşlardır.<sup>2</sup> Sezen ve ark., yeni olgularda tekli ve kombine İNH direnç toplamını %3,8 (n=8), SM direnç toplamını %3,8 (n=8), EMB direnç toplamını %0,5 (n=1), RİF direnç toplamını %0,9 (n=2) ve pirazinamid direnç toplamını %1,4 (n=3) oranlarında saptamışlardır.<sup>10</sup> Artan ve ark., çalışmalarında tekli ve kombine İNH direnç toplamını %14,9 (n=41), SM direnç toplamını %9,4 (n=26), EMB direnç toplamını %7,6 (n=21) ve RİF direnç toplamını %6,1 (n=17) oranında bulmuşlardır.<sup>3</sup> Özmen ve ark., çalışmalarında tekli ve kombine İNH direnç toplamını %9,2 (n=11), SM direnç toplamını %5,8 (n=7), EMB direnç toplamını %0,8 (n=1) ve RİF direnç toplamını %3,3 (n=4) oranında tespit etmişlerdir.<sup>8</sup>

Çalışmamızda 252 izolatın 42 (%16,7)'sinde tekli anti-TB ilaç direnci saptanmıştır. Bu oran, Kısa ve ark.'nın çalışmasında %10 (n=47), Baylan ve ark.'nın çalışmasında %14,6 (n=22), Sezen ve ark.'nın çalışmasında %6,1 (n=13), Artan ve ark.'nın çalışmasında %16,4 (n=45), Özmen ve ark.'nın çalışmasında %6,7 (n=8)'dir.<sup>2,3,6,8,10</sup> İlaç bazında tekli ilaç direnç oranlarımız, İNH için %9,5, EMB için %4,0 ve SM için %2,8 ve RİF için %0,4 olarak bulunmuştur. Kısa ve ark., tekli ilaç direnç oranını, İNH için %5,3 (n=25), EMB için %2,1 (n=10), SM için %1,9 (n=9) ve

RİF için %0,6 (n=3) olarak saptamışlardır.<sup>6</sup> Baylan ve ark., tekli ilaç direnç oranını, İNH için %15,2, SM için %4,6, EMB için %4,0 ve RİF için %3,3 olarak tespit etmişlerdir.<sup>2</sup> Sezen ve ark., yeni olgularda tekli ilaç direnç oranını, İNH için %2,4 (n=5), SM için %2,8 (n=6), pirazinamid için %0,9 (n=2) olarak bulmuşlar, ancak tek başına RİF ve EMB'ye dirençli suş saptamamışlardır.<sup>10</sup> Artan ve ark., tekli ilaç direnç oranını, İNH için %6,5, SM için %2,9, EMB için %5,0 ve RİF için %1,8 olarak belirtmişlerdir.<sup>3</sup> Özmen ve ark. ise söz konusu oranları, İNH için %4,2 ve SM için %2,5 olarak saptamışlar, ancak tek başına RİF ve EMB'ye dirençli suş bulamamışlardır.<sup>8</sup>

Çalışmamızda, birden fazla anti-TB ilaca dirençli izolatlardan (n=28, %11,1) ÇİD-TB suşu dışında kalanların oranı, %4 (n=10)'tür. ÇİD-TB dışında kalan en az iki ilaca direnç oranı, Kısa ve ark.'nın çalışmasında %3,2 (n=15), Baylan ve ark.'nın çalışmasında %2,0 (n=3), Sezen ve ark.'nın çalışmasında yeni olgularda %0,5 (n=1), Artan ve ark.'nın çalışmasında %5,1 (n=14), Özmen ve ark.'nın çalışmasında %1,7 (n=2)'dir.<sup>2,3,6,8,10</sup>

Test edilen tüm birinci basamak anti-TB ilaçlara direnç oranımız, %1,6 (n=4)'dir. Bu oran, Kısa ve ark.'nın çalışmasında %0,9 (n=4), Baylan ve ark.'nın çalışmasında %1,3 (n=2), Artan ve ark.'nın çalışmasında %1,1 (n=3), Özmen ve ark.'nın çalışmasında %0,8 (n=1)'dir. Sezen ve ark., çalışmalarında inceledikleri anti-TB ilaçların tümüne dirençli suş bulmamışlardır.<sup>2,3,6,8,10</sup>

Sıcak noktalar olarak tanımlanan TB yayılımının kontrol edilemediği bölgelerde, İD-TB yüksek prevalansa sahiptir ve ÇİD-TB olguları, tüm TB olgularının %3'ten fazlasını oluşturmaktadır.<sup>7</sup> ÇİD-TB oranını; Kısa ve ark. eski ve yeni olgularda %1,7 (n=8), Baylan ve ark. yeni olgularda %2,6 (n=4), Sezen ve ark. yeni olgularda %0,9, öncesinde tedavi görmüş olgularda %37,5, Artan ve ark. eski ve yeni olgularda %4 (n=11), Özmen ve ark. eski ve yeni olgularda %3,3 (n=4) olarak saptamışlardır.<sup>2,3,6,8,10</sup> Dünder ve Tamer, Kocaeli'nde 2007-2008 yılları arasında yeni TB olgularından izole ettikleri 157 MTK suşunda ÇİD-TB oranını %4,5 olarak bulmuşlardır.<sup>11</sup> Surucuoglu ve ark. Manisa'da yedi yıllık periyotta izole ettikleri 355 MTK suşunda ÇİD-TB oranını, eski olgularda %22,4, yeni olgularda %4,4 olarak tespit etmişlerdir.<sup>12</sup> Yedi yıllık retrospektif çalışmamızda eski ve yeni TB hastalarında saptadığımız ÇİD-TB oranımız, %7,1 (n=18)'dir. Bu oranımız, İstanbul dışında yapılan söz konusu çalışmalar ile kıyaslandığında yüksektir.<sup>2,3,6,8,10</sup> Ancak İstanbul'da yapılan bazı

çalışmalar ile karşılaştırıldığında elde ettiğimiz sonuç uyumludur.<sup>13-15</sup> Kılıçaslan ve ark., 1992 yılında 785'i yeni, 260'ı eski TB'li hastadan olmak üzere izole ettikleri 1045 izolatta ÇİD-TB oranını, yeni olgularda %11,4, eski olgularda %21,5 olarak bulmuşlardır.<sup>13</sup> Sevim ve ark., %88,9'unu yeni TB olgularının oluşturduğu çalışmalarında ÇİD-TB oranını, %6,0 olarak tespit etmişlerdir.<sup>14</sup> Taş ve ark. 2009 yılında yeni TB hastalarından izole ettikleri 104 MTK izolatından altısının (%5,8) ÇİD-TB suşu olduğunu saptamışlardır.<sup>15</sup> Bilgiç, ülkemizde ÇİD-TB oranını yeni TB hastalarında %1,7-6, tedavi görmüş hastalarda ise %6,7-30 arasında bulunduğunu belirtmiştir.<sup>16</sup> 2010, 2011, 2012 ve 2013 yıllarında saptadığımız ÇİD-TB oranlarını (sırasıyla %8, %11,5, %15,2 ve %8,8), 2014, 2015 ve 2016 yıllarında saptadığımız ÇİD-TB oranları (sırasıyla %0, %3,8 ve %0) ile karşılaştırdığımızda hastanemizde ÇİD-TB oranlarında belirgin bir düşüşün olduğu görülmektedir. ÇİD-TB oranlarında söz konusu bu düşüşün nedeni, ülkemizde başarıyla yürütülen TB kontrol programlarının bir sonucu olabileceği gibi, bu oranların yüksek oldukları dönemlerde hastanemize başvuran hastaların muhtemelen aynı kapalı topluluktan (aile, askeri birlik, hastane, hapisane, okul, bakımevi, vs) gelmiş olma ihtimallerine bağlanabilir. Sonuçta ülkemizde yapılan çalışmalarda elde edilen ÇİD-TB oranı farklılıklarının, çalışmaya alınan hastaların daha önce tedavi görüp görmemelerine, kullandıkları tedavi rejimlerine, hastaların eğitim ve sosyoekonomik durumlarına, çalışmada kullanılan yöntemlere, ilaç konsantrasyonlarına, TB kontrol programlarının kalitesine, çalışmanın yapıldığı bölgelere ve çalışılan alanlardaki seçilmiş gruplara bağlı olabilecekleri vurgulanmaktadır.<sup>2,6,7</sup>

Mayıs 2016'da yayınlanan DSÖ kılavuzu; ÇİD-TB hastası olsun ya da olmasın tüm RD-TB olgularının da, ikinci basamak ÇİD-TB tedavi rejimi ile tedavi edilmelerini önermektedir.<sup>1</sup> Dünyada 2016 yılında, 600 bin yeni RD-TB olgusu saptanmıştır. Bunların 490 bini, ÇİD-TB olgusudur.<sup>1</sup> Hastalarda en etkili birinci basamak anti-TB ilaç olan RİF'in gözetimsiz kullanımı, TB'li hastalarda RİF'e karşı direnç gelişmesine neden olmaktadır ve RİF'e dirençli hastalarda aynı zamanda İNH'ye karşı da direnç gelişme riski arttığından, sonuçta ÇİD-TB olgusu oluşmaktadır.<sup>5</sup> Çalışmamızda 252 eski ve yeni TB hastası arasında RD-TB olgu oranımız, %7,5 (n=19)'tir. Tek başına RİF direnci, yedi yıllık sürede sadece 2010 yılında bir olguda (%0,4) saptanmıştır. Hastalarda RİF'e karşı tek başına direnç gelişimi, nadiren görülmektedir.<sup>2,5</sup>

Dolayısıyla, çalışmamızda da ortaya konduğu gibi, izole RİF direncinin saptanması, ÇİD-TB için güçlü bir belirteç olarak kabul edilebilir.

Çoğunlukla solunum yoluyla bulaşan bir hastalık olması nedeniyle TB hastalığına yönelik yapılacak kontrol programı, toplumun korunması açısından çok önemlidir. İD-TB oranı yüksek olan ülkelere artan ve kolaylaşan seyahat imkânı ve yine son yıllarda iç savaş yaşayan ülkelere artan göç sorunu, ülkemizde azalma eğilimine giren ÇİD-TB sorununun tekrar artabileceği endişesini ortaya çıkarmaktadır.<sup>19-22</sup> Bu nedenle, güncel olarak TB basillerinin duyarlılık durumlarının düzenli

ve sürekli olarak takip edilmesi, kısa dönemde uygun tedavi protokollerinin oluşturulmasında, uzun dönemde ise doğru epidemiyolojik verilerin toplanmasında ve uygulanacak TB kontrol politikalarının belirlenmesinde fayda sağlayacaktır. Dolayısıyla bu alanda iyi planlanmış ve karşılaştırmalı çalışmalara her zaman ihtiyaç vardır.

\*Çalışma, 7. Türkiye EKMUD Uluslararası Kongresi'nde (Antalya, 8-13 Mayıs 2018) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

\*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.

<b>G</b>	<b>İLETİŞİM İÇİN:</b> Mehmet Burak Selek Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, Selimiye Mah., Tıbbiye Cad., 34668, Üsküdar, İstanbul burakslk@gmail.com				
<b>ORCID</b>	<b>MBS</b> <a href="https://orcid.org/0000-0003-0731-2878">https://orcid.org/0000-0003-0731-2878</a>	<b>ORCID</b>	<b>OB</b> <a href="https://orcid.org/0000-0002-6529-7824">https://orcid.org/0000-0002-6529-7824</a>	<b>ORCID</b>	<b>LG</b> <a href="https://orcid.org/0000-0003-3371-7764">https://orcid.org/0000-0003-3371-7764</a>
<b>✓</b>	<b>GÖNDERİLDİĞİ TARİH:</b> 23 / 02 / 2018 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 24 / 10 / 2018				

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. 01 Haziran 2018 [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
2. Baylan O, Albay A, Kısa Ö, et al. 2002-2003 yılları arasında izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleks suşlarında primer ilaç direnç oranlarının saptanması ve 1998-2001 verileriyle karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2005; 39: 153-160.
3. Artan C, Deniz E, Biraderoğlu H, Atan A, Oğuzkaya Artan M. Solunum yolu örneklerinden izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2013; 27: 179-183.
4. Bektore B, Haznedaroğlu T, Baylan O, et al. Çok ilaca dirençli tüberküloz izolatlarında yaygın ilaca direncin araştırılması. Mikrobiyol Bul 2013; 47: 59-70.
5. Baylan O. İlaça dirençli tüberkülozun tedavisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012; 32: 788-804.
6. Kısa O, Albay A, Baylan O, Balkan A, Dogancı L. Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a retrospective study from a 2000-bed teaching hospital in Ankara, Turkey. Int J Antimicrob Agents 2003; 22: 456-457.
7. Baylan O. Çok ilaca dirençli tüberkülozdan sonra yaygın ilaca dirençli ve tüm ilaçlara dirençli tüberküloz formları: Eski hastalığın yeni yüzleri. Mikrobiyol Bul 2011; 45: 181-195.
8. Özmen E, Aslan A, Uçar M, Aydın H, Yılmaz A. Erzurum Bölge Tüberküloz Laboratuvarında izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleksi suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. ANKEM Derg 2017; 31: 53-58.
9. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları-Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi. Yayın No: 935, Ankara, 2014.
10. Sezen F, Albayrak N, Özkara Ş, et al. Tüberküloz Laboratuvar Sürveyans Ağı (TuLSA) Çalışma Grubu. Ulusal tüberküloz laboratuvar sürveyansına ilk adım; Ankara, 2011. Mikrobiyol Bul 2015; 49: 143-155.
11. Dündar D, Sönmez-Tamer G. Mycobacterium tuberculosis kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara direnç oranları, Klimik Dergisi 2009; 22: 52-54.
12. Surucuoglu S, Ozkutuk N, Celik P, et al. Drug-resistant pulmonary tuberculosis in western Turkey: prevalence, clinical characteristics and treatment outcome. Ann Saudi Med 2005; 25: 313-318.
13. Kilicaslan Z, Albal H, Kıyan E, Aydemir N, Seber E. Drug resistance in pulmonary tuberculosis in Istanbul. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 763-764.
14. Sevim T, Aksoy E, Ataç G, et al. Treatment adherence of 717 patients with tuberculosis in a social security system hospital in Istanbul, Turkey. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6: 25-31.
15. Taş D, Taşçı C, Demirer E ve ark. Genç askerlerde tüberküloz insidansı ve primer ilaç direnci oranları: Ülkemizdeki 14 asker hastanesinin verileri. Mikrobiyol Bul 2012; 46: 26-32.
16. Bilgiç H. Türkiye'de tüberkülozun durumu ve eradikasyon (kontrol) programı. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu, 11-12 Haziran 2003 Samsun. Kongre kitabı, s: 18-33.
17. İliaz S, Çağlar E, Koksalan OK, Chousein EGU. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among a family. Indian J Tuberc 2016; 63: 130-132.
18. Özkara Ş. Sağlık çalışanları ve tüberküloz. Flora 2000; 5: 90-98.
19. Sürücüoğlu S. Seyahat ile ilişkili tüberküloz riski. Mikrobiyol Bul 2018; 52: 96-107.
20. Dünyada ve ülkemizde tüberküloz sorunu. Türk Toraks Derneği Tüberküloz Çalışma Grubu Bildirisi. 01 Haziran 2018 <http://www.toraks.org.tr/halk/News.aspx?detail=3753>
21. Doğru S, Döner P. Frequency and outcomes of new patients with pulmonary tuberculosis in Hatay province after Syrian civil war. Indian J Tuberc 2017; 64: 83-88.
22. Doganay M, Demiraslan H. Refugees of the Syrian civil war: Impact on reemerging infections, health services, and biosecurity in Turkey. Health Secur 2016; 14: 220-225.