

## 2001-2003 yılları arasında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarında ilaç direnci\*

### *Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis strains isolated between 2001-2003*

Tuncer Özekinci, Erdal Özbek, Murat Gedik, Hakan Temiz, Selahattin Atmaca

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

---

İletişim / Correspondence: Tuncer Özekinci, Adres / Address: Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır  
Tel: 0412 248 80 01, E-mail: tunozek@dicle.edu.tr

---

#### ÖZET

Bu retrospektif çalışmada, hastanemizde Ocak 2001-Aralık 2003 tarihleri arasında tüberküloz şüpheli 2011 hastanın 100'ünden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarında, ilk kuşak anti tüberküloz ilaçlara karşı direnç oranları saptanmıştır. İncelenen tüm örneklerin, homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemi uygulandıktan sonra, BACTEC 460 sisteminde kültürleri yapılmıştır. Üreme olanların aynı yöntemle streptomisin, isoniazid, rifampisin ve etambutole duyarlılıkları incelenmiştir. İzole edilen 100 *Mycobacterium tuberculosis* suşunun 71'inde (%71) ilaç direncine rastlanmazken 29 suşta bir veya birden fazla ilaca direnç (isoniazide (%24), etambutole (%10), streptomisine (%13), rifampine (%11)), bulunmuştur. Yedi suşta iki ilaca, beş suşta üç ilaca, üç suşta dört ilaca birden direnç görülmüştür. Toplumlardaki ilaca dirençli suşların yayılımlarını ortaya koymak, uygun ilaç rejimlerini belirlemek ve tüberküloz kontrol programlarının kalitesini değerlendirebilmek için anti tüberküloz ilaç direnç taramaları düzenli ve sürekli olarak yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Tüberküloz, ilaç duyarlılığı

#### SUMMARY

In this retrospective study, it was aimed to evaluate drug resistance rates in 100 *Mycobacterium tuberculosis* complex strains isolated from 2011 tuberculosis suspected patients between January 2001 to December 2003 in our hospital against primary anti-tuberculosis drugs; . After decontamination and homogenisation procedures, specimens were inoculated into BACTEC 460 TB System for culture and susceptibilities of the strains were examined for streptomycin, isoniazid, rifampin and ethambutol by the same method. Seventy-one (%71) of one hundred *M. tuberculosis* complex strains were not resistant to any major drug . But 29 of these isolates were resistant to at least one or more of the drugs (isoniazid (24%), ethambutol (10%), streptomycin (13%), rifampin (11%)). Seven strains were resistant to two drugs, five strains to three and three strains to four drugs. Regular and continuous screening of anti-tuberculosis drug resistance should be accomplished to survey the presence of drug resistant strains in populations, to define the suitable drug regimens and to evaluate the quality of tuberculosis control programs.

**Key words:** Tuberculosis, drug susceptibility

---

(\*). 5. Ulusal Mikobakteri Simpozyumunda (İzmir, 2004) sunulmuştur.

## GİRİŞ

Tüberküloz, tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere karşın, bugün de bütün dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak bulunan, insanlık tarihinin en eski ve en çok korkulan hastalıklarından biridir. Bu yüzyılın ikinci yarısında tedavide etkili yeni ilaçların bulunmasıyla endüstrileşmiş ülkelerde tüberküloz morbidite ve mortalitesinde devamlı bir düşüş olmuştur. Ancak 1985'den beri bu düşüş durmuş ve 1985-95 yılları arasındaki artışta katkı büyük olmuştur (1).

Son yıllarda tüberkülozdaki yeni tehlike, çok ilaca dirençli (Multidrug-Resistant = MDR) *M.tuberculosis* suşlarının artmasıdır. Bu suşlar en azından en önemli antitüberküloz ilaçlar olan rifampin ve isoniazid'e dirençlidir. Bu ikisine ek olarak diğer antitüberküloz ilaçlara da dirençli olabilirler. Bu durum, direnç sorununuda gündeme getirmiş ve hastalığın kontrol altına alınması için tüberküloz olgularının vakit geçirilmeden tanımlanması ve tedavide mümkün olduğu kadar çabuk başlanması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır (1,2).

Çalışmamızda, Ocak 2001 - Aralık 2003 tarihleri arasında laboratuvarımıza gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi suşlarının ilk basamak anti tüberküloz ilaçlara karşı direnç oranları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca ülkemizdeki diğer bölgelerin direnç oranlarını bildiren çalışmalar incelenmiş ve çalışmanın sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Tüberküloz ön tanısı ile 2011 hastadan alınan klinik örnekler, mikobakteriyolojik inceleme amacıyla, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'na gönderilmiştir. Gönderilen klinik örnekler (Tablo 1) mikroskop ve kültür yöntemleri ile incelenmiş ve antitüberküloz ilaçlara duyarlılık deneyleri uygulanmıştır.

Mikobakteriler yönünden incelenmek amacıyla laboratuvara gönderilen balgam, açlık mide sıvısı (AMS), bronş lavaj sıvısı (BAL) ve abse/cerahat gi-

bi klinik örnekler homojenizasyon ve dekontaminasyondan sonra; beyin-omurilik sıvısı, sinovyal sıvı, plevra sıvısı gibi aseptik koşullarda toplandığı düşünülen vücut sıvıları ise dekontamine edilmeden direkt olarak ekimleri yapılmış ve preparatları hazırlanmıştır. Ekim öncesi besiyerine polimiksin B (50 ünite/ml), azlosilin (10 mcg/ml), nalidiksik asit (20 mcg/ml), trimetoprim (5.0 mcg/ml), amfoterisin B (5.0 mcg/ml) içeren antibiyotik karışımından ilave edilmiştir.

Klinik örneklerin ekildiği BACTEC 12B besiyerleri 37°C'de 6 hafta süre ile bekletilmiş ve ilk iki hafta, haftada iki kez, son dört hafta, haftada bir kez Bactec TB 460 otomasyon cihazında kontrol edilmiştir. Bu süre sonunda üreme olmadığında sonuç negatif olarak bildirilmiştir. Üreme olan besiyerlerinde NAP identifikasyon testi uygulanmıştır. İdentifikasyon sonrası *M.tuberculosis* kompleksi olarak değerlendirilen suşların streptomisin (SM) (2.0 µg/ml), isoniazid (INH) (0.1 µg/ml), rifampin (RF) (2.0 µg/ml), etambütöl (ETM) (2.5 µg/ml)'e karşı duyarlılıkları incelenmiştir.

## BULGULAR

100 *Mycobacterium tuberculosis* suşu izole edilmiş ve bu suşların 71'i (%71) primer antitüberküloz ilaçlara duyarlı, 29'u (%29) bir veya birden fazla ilaca dirençli bulunmuştur. Dirençli suşların 14'ü bir ilaca, yedisi iki ilaca, beşi üç ilaca ve üçü dört ilaca dirençli bulunmuştur. Çok ilaca dirençli suş

Tablo 1. İncelenen 2011 klinik örnek ve bu örneklerin dağılımı

Balgam	921
İdrar	330
BOS*	171
Asit mai	157
Mide Açlık Sıvısı	111
BAL**	98
Plevra Mai	94
Diğer	129
Toplam	2011

sayısı (MDR) ise %8 olarak belirlenmiştir. Streptomisin direnci %13, isoniazid direnci %24, rifampisin direnci %11, etambutol direnci %10 olarak bulunmuştur. Yine balgam örneklerindeki direnç oranları diğer tüm örnek türlerinden yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Suşların antibiyotiklere direnç oranları

Örnek	Streptomisin		İsoniazid		Rifampisin		Etambutol	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Balgam	9	15.25	19	32.20	10	16.94	8	13.56
Balgam dışı	4	9.75	5	12.20	1	2.43	2	4.86
<b>Toplam</b>	<b>13</b>	<b>13.00</b>	<b>24</b>	<b>24.00</b>	<b>11</b>	<b>11.00</b>	<b>10</b>	<b>10.00</b>

## TARTIŞMA

Tüberküloz hastalığının kontrol altına alınması ve hastaların etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi için, erken tanı ve antitüberküloz ilaçlara duyarlılık önem taşımaktadır. Tüberküloz tanısının ve duyarlılık deneyi sonuçlarının gecikmesi tüberküloz direncinin gelişmesine katkıda bulunan önemli bir faktördür. Dirençli bir olgunun uzun süre uygun olmayan bir tedavi görmesi, çevredeki insanları infekte etmesi açısından son derece önemlidir. Bu nedenle izolasyon, identifikasyon ve duyarlılık deneyi so-

nuçlarının daha çabuk elde edilmesi önem kazanmıştır.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda SM, INH, RF, ETM direnç oranları Tablo 3' te gösterilmiştir.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda çok ilaca direnç oranı %5.8 -18.5 arasında değişmektedir. Direnç sonuçları, ülkemizde tüberküloz olgularında direncin araştırılması ve tedavinin alınacak sonuca göre yönlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Türkiye'de tüberküloz ilaç dirençlerine ait çeşitli bölgelerden bildirilen direnç sonuçları arasında farklılıklar izlenmektedir. Ülkemizin sosyoekonomik durumu, iklim koşulları, gelişmişlik düzeyi bölgeler arası önemli farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle coğrafi bölgeler arasındaki direnç değerlerinde önemli farklılıklar gözlenmektedir. Ayrıca incelenen hasta gruplarının seçimi, kullanılan duyarlılık yöntemlerinde ve ilaç konsantrasyonlarındaki farklılıklar nedeniyle çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. İlaç duyarlılık testi olarak agar dilüsyon yöntemi kullanıldığında, birçok problem ortaya çıkabilir. İnokulum yanlış ayarlanabilir, dirençli mutantlar yanlış sonuçlara neden olabilir, bazı suşla-

Tablo 3. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda SM, INH, RF, ETM direnç oranları.

Çalışma	Yer - Tarih	Streptomisin	İsoniazid	Rifampisin	Etambutol
Uzun (3)	İstanbul 1994	%7.20	%14.20	%4.80	%4.80
Çetinkaya ve Ark. (4)	Elazığ 1995	%24.80	%24.80	%20.80	%7.20
Över ve Ark. (5)	İstanbul 1996	%3.60	%21.40	%10.70	%10.70
Taşova ve Ark. (6)	Adana 1997	%8.60	%22.60	%20.60	%10.10
Özcan ve Ark. (7)	Kayseri 1998	%10.10	%7.30	%22.10	%4.60
Aydın ve Ark. (8)	Bursa 1998	%4.50	%22.20	%7.40	%4.00
Karabay ve Ark. (9)	Trakya 1999	%29.00	%27.10	%21.50	%10.30
Öztürkeri ve Ark. (10)	İstanbul 1999	%13.50	%33.90	%20.30	%19.90
Özekinci (11)	Diyarbakır 2000	%12.50	%28.10	%21.80	%18.70
Sürücüoğlu ve Ark. (12)	Manisa 2002	%20.20	%17.10	%12.40	%7.00
Tansel ve Ark. (13)	Edirne 2003	%2.20	%9.00	%4.50	%1.50
Yaylı ve Ark. (14)	Isparta 2003	%1.85	%13.88	%1.85	%0.92
Orhan ve Ark. (15)	Gaziantep 2003	%1.99	%13.93	%2.98	%3.48
Şenol ve Ark (16)	İzmir 2004	%8.56	%8.56	%9.27	%6.36
Sarıbaş ve Ark. (17)	İstanbul 2004	%8.43	%4.21	%6.02	%3.61
Güneri ve Ark. (18)	İzmir 2004	%11.20	%14.90	%8.20	%2.30
Baylan ve Ark. (19)	Ankara 2005	%4.50	%18.12	%2.70	%5.00
<b>Bu Çalışmada</b>	<b>Diyarbakır 2005</b>	<b>%13.00</b>	<b>%24.00</b>	<b>%11.00</b>	<b>%10.00</b>

rın üremesi yetersiz olabilir, bazı ilk kuşak anti-tuberküloz ilaçların aktivitesi protein komponentlere bağlanmaları yüzünden azalabilir. Aynı zamanda, radyometrik yöntemlerin katı besiyerine yapılan klasik yöntemlere göre daha çabuk sonuç vermesi nedeniyle CDC, anti-tuberküloz ilaç duyarlılık testinde radyometrik yöntem önermektedir (20,21).

Sağlıklı verilerin elde edilebilmesi ve gerçek direnç oranlarının belirlenebilmesi için laboratuvarlar arasında kullanılan yöntem ve ilaç konsantrasyonları standardize edilmelidir. Direnç oranları arasında değişik bölgelerde, hatta aynı ilde değişik yıllarda yapılan çalışmalarda önemli farklılıklar vardır. Uygun örnekleme yöntemleri seçilerek Türkiye genelinde antituberküloz ilaçlara direnç oranları ile ilgili çalışmalar yapılması gereklidir.

Sonuç olarak, mikobakteriyoloji laboratuvar sonuçlarının belirli periyotlarla değerlendirilip kontrol edilmesi, hasta sayılarından ve direnç durumlarından haberdar olunmasına ve gerekli önlemlerin alınmasına yardımcı olacaktır.

### Kaynaklar

1. Saniç A, Çoban AY. Mikobakteriler ve Laboratuvar Tanı. Samsun, 1999: 1-2.
2. Anğ Ö, Erturan Z, Uzun M. Dünyada ve Türkiye'de Tuberküloz. *İnfeksi Derg* 1997; 11 (Suppl 4): 1-5.
3. Uzun M. Tuberküloz tanısında Erlich-Ziehl-Neelsen, Fluorokrom boyama yöntemleri ile Bactec ve Löwenstein-Jensen kültür yöntemlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi [doktora] İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 1994.
4. Çetinkaya E, Özlü T. Malatya ili Verem Savaş Dispanserindeki erişkin akciğer tuberkülozlu olgularda primer ve sekonder direnç. TÜSAD XXIII. Ulusal Kongresi, Solunum 20, (1995)
5. Över U, Eskiçelik A, Söyletir G, Babacan F, Bozok Johanson C. Marmara Üniversitesi Hastanesi Mikobakteriyoloji laboratuvarında verilerin retrospektif değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1996; 26:189.
6. Taşova Y, Yaman A, Saltoğlu N, Erdurak Ö, İnal S, Dündar İH. Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda tuberküloz ilaçlarına karşı saptanan direnç oranları. *İnfeksi Derg* 1997; 11: 97.
7. Özcan M, Özbal Y, Fazlı ŞA, Kılıç H. Kayseri'de Tuberküloz kompleksi mikobakterilerin antituberküloz ilaçlara direnç durumu; (Abstract) 2. Ulusal Mikobakteri Simpozyumu (1998)
8. Aydın Ö, Özkan C, Gedikoğlu S. 175 Mycobacterium tuberculosis complex suşunun BACTEC ile saptanan anti-tuberküloz ilaç duyarlılıkları, 2. Ulusal Mikobakteri Simpozyumu (1998)

9. Karabay O, Otkun M, Akata F, Karlıkaya C, Tuğrul M, Dündar V. Trakya bölgesinde antituberküloz ilaç direnci ve ilişkili risk faktörleri. *İnfeksi Derg* 1999; 13: 43.
10. Öztürkeri H, Emekdaş G, Kocabeyoğlu Ö, Gözüaçık A. Isoniazid, rifampin, streptomisin ve ethambutolün tuberküloz basillerine in-vitro etkinlikleri: Bactec test yöntemi ile alınan sonuçlar. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1999; 29: 58.
11. Özekinci T. Tuberküloz tanısında Erlich-Ziehl-Neelsen, Fluorokrom boyama yöntemleri ile Bactec ve Löwenstein-Jensen kültür yöntemlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi. [uzmanlık]. Dicle Üniversitesi, 2000.
12. Sürücüoğlu S, Öztürk N, Kurutepe S, Değerli, Özbakkaloğlu B. Manisa bölgesinden izole edilen tuberküloz basillerinin antituberküloz ilaçlara duyarlılıklarının incelenmesi (Özet). Ulusal Mikobakteri Simpozyumu (31 Ekim - 2 Kasım 2002, Bolu) Simpozyum Kitabı'nda. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2002: P21
13. Tansel Ö, Yüksel P, Kuloğlu F, Akaçtı P. Mycobacterium tuberculosis antituberküloz ilaçlara direnci: Trakya Üniversitesi hastanesinin İki yıllık Sonuçlarının değerlendirilmesi. *İnfeksi Derg* 2003; 33: 17.
14. Yaylı G, Hamdi S, Canan A. Isparta yöresinde izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının antituberküloz ilaçlara duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33: 24.
15. Orhan G, Zer Y, Balcı İ, Bayram A, Korkmaz G. Mikobakteriyoloji laboratuvarında incelenen örneklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 32: 225.
16. Şenol G, Kömürçüoğlu B, Kömürçüoğlu A. Mycobacterium tuberculosis kökenlerin antituberküloz ilaçlara direnç durumu. *İnfeksi Derg* 2004; 18: 441.
17. Sarıbaş S, Bağdatlı Y, Yıldız N, Yiğit Ö. Mycobacterium tuberculosis' de direnç sorunu 166 suşun dört major ilaca dirençlerinin araştırılması. *İnfeksi Derg* 2004; 18: 447.
18. Güneri S, Ünsal İ, Öztop A, Erkut M, Avkan OV, Özgü A, Çakmak R. Mycobacterium tuberculosis suşlarının antituberküloz ilaçlara direnç oranları: Ege bölgesine ait iki yıllık verilerin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bült* 2004; 38: 203.
19. Baylan O, Albay A, Özgül K, Tekbaş ÖF, Deniz Ö. 2002-2003 yıllarında izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleks suşlarında primer ilaç direnç oranlarının saptanması ve 1998-2001 verileriyle karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bült* 2005; 39:153.
20. Kent P, Kubica GP. Public health mycobacteriology: A guide for the level III laboratory, p: 1-207. 1985, U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control, Atlanta, Ga.
21. Tokars JI, Rudnick JR, Kroc K, et al. U.S. Hospital mycobacteriology laboratories: status and comparison with state public health department laboratories. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 680.