

**MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS' DE DİRENÇ SORUNU\*****Rıza DURMAZ**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

**ÖZET**

*Modern tanı, tedavi ve kontrol yöntemlerine rağmen tüberküloz halen önemli halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya nüfusunun üçte biri tüberküloz basilleriyle infektidir. Yılda yaklaşık iki milyon kişi tüberkülozdan ölmektedir. Türkiye’de tüberküloz insidansı yıllar içinde düşüş göstermekle birlikte, ülkemiz tüberküloz insidansının orta düzeyde olduğu ülkeler arasında yer almaktadır (insidans: 26/100,000 kişi, 2003). Yüksek tüberküloz insidansının en önemli nedenlerinden biri anti-tüberküloz ilaçlara direnç gelişmesidir. Türkiye genelinde direnç profilini ortaya koyacak bir çalışma olmamakla birlikte, lokal çalışmalardan primer çoğul direnç oranının % 1-5, sekonder çoğul direnç oranının ise % 4-17 arasında olduğu görülmüştür. En az bir major ilaca karşı primer ve sekonder direnç oranlarının sırasıyla % 18-27 ve % 28-53 arasında değiştiği bildirilmiştir. Üçüncü “WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug” raporuna göre, dünya genelinde en az bir ilaca karşı primer ve sekonder direnç oranlarının ortalaması sırasıyla % 10.2 ve % 18.4 olarak saptanmıştır. Ortalama çoğul direnç oranları ise yeni hastalarda % 1.1, tedavi görmüş hastalarda % 7 kadardır. Bu yazıda Türkiye ve dünyada major anti-tüberküloz ilaçlara direncin sıklığı ve direncin nedenleri hakkında bilgi verilmiştir.*

**Anahtar sözcükler:** primer direnç, sekonder direnç, tüberküloz

**SUMMARY****The Resistance Problem in Mycobacterium tuberculosis**

*In spite of modern diagnostic, treatment and control methods tuberculosis is still continuing to be an important public health problem. One third of the world’s population has been infected with tubercle bacilli and annually about 2 million persons die due to tuberculosis. Although tuberculosis incidence in Turkey is in the declining trend (incidence: 26/100,000 inhabitants, 2003), Turkey is among the countries having moderate incidence. One of the most important reasons for the high tuberculosis incidence is development of resistance to anti-tuberculosis drugs. Although a surveillance of the drug-resistance has not been performed at the national level, in local studies, initial multi-drug resistances (MDR) are in a range of 1 % to 5 % and acquired MDR in a range of 4 % to 17 %, have been reported. According to published reports, the frequencies of primary and secondary resistance to at least one drug vary from 18 % to 27 % and 28 % to 53 %, respectively. In the world, according to the third report of the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug, the median prevalences of primary and secondary resistance to at least one antituberculosis drug were 10.2 % and 18.4 %, respectively. The median prevalences of MDR was 1.1 % in the new patients and 7.0 % in the previously treated patients. This paper has provided information about the reasons and frequency of the resistance to major antituberculosis drugs in Turkey and the world.*

**Keywords:** primary resistance, secondary resistance, tuberculosis

---

**Yazışma adresi:** Rıza Durmaz, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

Tel: (0422) 341 01 26

e-posta: rdurmaz@inonu.edu.tr

Alındığı tarih: 07.07.2005, revizyon kabulü: 11.07.2005

\* 20. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi’nde Kahvaltılı Oturum-3 sunumu (22-26 Mayıs 2005, Antalya)

Dünya nüfusunun 1/3'ünün tüberküloz basili ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Yılda yaklaşık iki milyon kişi, her 17 saniyede bir kişi tüberkülozdan ölmektedir. Ölümlerin % 98'i gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır. 2003 yılında dünyada tahmin edilen tüberkülozlu sayısı 15,430,000 (oran: 245/100,000), yayma pozitiflerin sayısı 6.9 milyon (oran: 109/100,000), ölüm 1.7 milyondur (oran: 28/100,000). Aynı yıl içinde yeni tüberküloz hastalarının sayısı 8,810,000 (oran: 140/100,000), yayma pozitiflerin sayısı 3,897,000 (oran: 62/100,000) olarak tahmin edilmektedir. 2003 yılındaki kayıtlı tüberkülozlu hasta sayısı 4,392,118 (oran: 69.7/100,000), yayma pozitiflerin sayısı ise 1,940,102 olarak bildirilmiştir<sup>(9)</sup>. Türkiye, tüberküloz insidansının orta düzeyde olduğu ülkeler arasında yer almaktadır. 2002'de DSÖ'ne bildirilen tüberkülozlu hasta sayısı 18,043, insidans yüzbinde 26'dır<sup>(9)</sup>. Türkiyede tüberküloz insidansı yıllar içinde düşüş göstermiş, 1945 yılında 100,000'de 172 olan insidans, 2003 yılında 26'ya inmiştir. Verem nedeniyle görülen ölümler ise yüz binde 262'den bugün yüz binde 1.6'ya inmiştir<sup>(8)</sup>.

Modern tanı, tedavi ve kontrol yöntemlerine rağmen tüberküloz halen dünyada ve ülkemizde önemli halk sağlığı sorunu oluşturmaya devam etmektedir. Tüberkülozun önleneme-mesindeki nedenler şöyle sıralanabilir:

- Toplum sağlığı ile ilgili altyapı sistemlerindeki yetersizlikler
- Göçler
- HIV epidemisi
- Hastaları takip ve değerlendirmede yetersizlik
- Yetersiz izolasyon işlemleri
- Laboratuvar imkanlarının sınırlı olması
- Tanı ve etkin tedavinin başlamasında gecikme
- Kalifiye eleman yetersizliği
- Anti-tüberküloz ilaçlara direnç.

### Tüberküloz basillerinde direncin mekanizması

Tüberküloz basillerinde direnç, doğal olarak direnç genlerinin varlığına veya spontan mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir. Bakteriler arası gen aktarımı yoluyla direnç oluşmamaktadır. Plazmitlere bağlı direnç tanımlanmamıştır. Doğal direnç olasılığı: rifampin (RİF) için  $10^{-8}$ , izoniazid (İNH) ve etambutol (ETB) için  $10^{-6}$ , streptomisin (SM) için  $10^{-5}$ , İNH + RİF için  $10^{-14}$ , İNH+RİF+ETB için  $10^{-20}$  kadardır<sup>(10)</sup>.

Direnç beş mekanizma ile oluşmaktadır: 1- İlacın hücre içine alınımının azalması (Dormant basillerde görülmekte), 2- Artmış efluks: İNH direnci örnek, 3- Hedef molekülde değişiklik: İNH, RİF, ETB, SM ve kanamisin direnci, 4- Ön ilacın etkin ilaç haline dönüşümünü sağlayan enzim aktivitesinde azalma veya kayıp: İNH ve pirazinamid (PRZ) direnci, 5- Hedefin aşırı salgılanması: İNH direnci<sup>(5)</sup>.

**Primer direnç:** Henüz ilaçlarını kullanmamış veya bir aydan daha kısa süre ilaç almış yeni tüberküloz hastalarında saptanan dirençtir. Primer direnç; basilin alındığı kaynağa ait

olan dirençtir. Bir toplumdaki sekonder direnç oranıyla paralellik göstermektedir. Primer direnç oranının yüksek olması o toplumda uygulanmakta olan tüberküloz korunma ve kontrol önlemlerinin yetersizliğini yansıtmaktadır<sup>(2)</sup>.

**Sekonder direnç:** Başlangıçta duyarlı olan basillerle enfekte olan tüberküloz hastasında, uygun olmayan tedaviye (ilaç seçimi, erken ilaç kesme, tedaviye uyumsuzluk) bağlı olarak dirençli mutantların artması sonucu gelişen dirençtir. Artmış sekonder direnç, uygulanmakta olan tüberküloz tedavi protokolünün yetersizliğinin göstergesidir<sup>(2)</sup>.

### İlaç direncinin gelişmesinde etkili faktörler

Anti-tüberküloz ilaçlarla karşılaşmamış olan *Mycobacterium tuberculosis* izolatları klinik olarak dirençli değildir. İlaça dirençli suşlar antibiyotiklerin hatalı kullanımıyla ortaya çıkmaktadır. Çoğul ilaca dirençli (ÇİD; en az RİF+İNH ikilisine direnç) suşlar, adım adım direncin birikimiyle orta çıkmaktadır: ÇİD-TB insan yapımıdır. İlaç direncinin gelişmesi birçok faktöre bağlıdır<sup>(10)</sup>:

#### a-Yönetimsel hatalar

- Bazı ülkelerde standardize tedavi protokolleri bulunmamakta
- İlaçlar için yeterli mali kaynak yok
- Belirlenen politikalar stabil değil.

#### b-Hastalardan kaynaklanan hatalar:

- Tedavi protokolüne uymama.

#### c-Sağlık sistemi ile ilgili hatalar

- İlaç duyarlılığının belirlenmemesi
- Uygun olmayan tedavi programının takip edilmesi
- Etkisiz ilaç seçimi
- Tedavi süresinin yetersizliği
- Tedavi dozunun altında ilaç kullanılması
- Kalitesiz ilaç kullanılması
- İlaçların düzensiz verilmesi
- Hasta gözleminde yetersizlik
- Klinik yanıtın takip edilmemesi.

Ülkemiz ve tüberküloz insidansının yüksek olduğu ülkelerdeki önemli sorunlardan biri duyarlılık testlerinin düzenli olarak yapılamamasıdır. Önerilen, her hastaya ait ilk *M.tuberculosis* izolatu için duyarlılık testinin yapılması, iki aylık tedaviye rağmen kültürü pozitif olan hastalarda tekrarlanmasıdır. NCCLS 2003 duyarlılık test önerisi: *M.tuberculosis* için başlangıçta İNH, RİF, ETB ve PRZ test edilmeli, izolat RİF veya diğer herhangi iki primer ilaca dirençli bulunur ise sekonder ilaçlara duyarlılık testi yapılması yönündedir. *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC) için in-vitro duyarlılık test sonuçlarıyla klinik sonucun uyumlu olduğu antimikrobiyal ilaçlar yalnızca makrolitlerdir (klaritromisin ve azitromisin). Diğer ilaçlar için yorumlama kriteri yoktur. Bu nedenle yalnızca klaritromisinin rutin olarak test edilmesi önerilmektedir. Klaritromisin sonucu, azitromisin için ip ucudur. Rifamisin ve etambutolun in-vitro sonuçları klinik

yanıt için geçerli değildir. Rapor edilmemelidir<sup>(3)</sup>.

Duyarlılık testlerindeki diğer önemli sorun ise klasik yöntemlerin zaman alıcı olmasıdır. Kültürden sonra en az 1-2 hafta gereklidir. Yeni moleküler yöntemler hızlı, ancak pahalıdır, deneyimli personel ve gelişmiş laboratuvar olanakları gerektirmektedir. Ayrıca dirençli izolatların tamamı saptanamıyor, dirençten sorumlu mutasyonların hepsini araştırmak mümkün olamayabiliyor ve bazı kökenlerde direncin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır<sup>(4)</sup>.

Direncin engellenmesi için hastaların ilaçları uygun olarak aldıklarından emin olunmalıdır (Direkt gözlem altında tedavi). Tedaviye klinik yanıt takip edilmeli, başarısız bir programa asla tek ilaç eklenmemeli, tedavi protokolünde bakterinin duyarlı olduğu en az 2 ilaç bulundurulmalıdır.

#### Kimler ilaç direnci için yüksek risk altındadır?

- Antitüberküloz ilaçlarla tedavi hikayesi olanlar
- İlaça dirençli tüberkülozu olan kişilerin temaslıları
- İlaç direnç prevalansının yüksek olduğu bölgelerde doğmuş olan yabancılar
- İki aylık tüberküloz tedavisine rağmen mikroskopi ve kültür pozitifliği devam eden tüberküloz hastaları
- İki haftadan daha fazla uygun olmayan tedavi protokolü uygulanmış hastalar.

#### Türkiye'de direnç oranları

Direnç oranını ortaya koymak için ülke genelini kapsayan planlı çalışmalar yoktur. Tek tek sağlık kuruluşlarının yaptığı bağımsız çalışmaların verilerinin karşılaştırılmasında sıkıntılar vardır. Uygulanan yöntemler farklıdır, ilaç konsantrasyonları farklıdır, sunumda hatalar vardır (çoğunlukla primer, sekonder, toplam direnç ayrımı yapılmamaktadır) ve aynı hastaya ait birden fazla izolatın sonucu farklı hastalarımız gibi sunulmaktadır. Ülkemizde direnç durumunu yansıtan en kapsamlı yazı, 1984-1989 ve 1990-1995 yılları arasında yapılmış 21 çalışma ve 27,959 suşun sonuçlarını kapsayan bir metaanaliz çalışmasının verilerini içermektedir<sup>(11)</sup>. Bu makalenin sonuçları tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Ayrıca zaman içinde direnç oranlarındaki değişimin karşılaştırılmasına yardımcı olmak amacıyla, 1995-2004 yıllarında yapılan bazı çalışmaların verileri tablo 3'te sunulmuştur.

**Tablo 1:** 1984-89 metaanaliz sonuçları<sup>(11)</sup>.

İlaç	Primer direnç (%)	Sekonder direnç (%)	Toplam direnç (%)
İNH	14.4	34.1	27.8
SM	8.8	24.6	22.5
ETB	2.2	13.3	7.8
RİF	5.7	23.1	22.3
THİO	-	-	6.8
PRZ	-	-	1.6
Toplam	26.1	45.8	40.6

İNH: izoniazid, SM: streptomisin, ETB:etambutol, RİF:rifampin, THİO: tiasetazon, PRZ:pirazinamid

**Tablo 2:** 1990-95 metaanaliz sonuçları<sup>(11)</sup>.

İlaç	Primer direnç (%)	Sekonder direnç (%)	Toplam direnç (%)
İNH	8.8	30.1	23.8
SM	10.1	17.7	17.9
ETB	3.0	13.7	7.7
RİF	8.9	31.9??	22.1
THİO	-	-	7.2
PRZ	-	-	6.5
Toplam	18.9	48.2	37.6

**Tablo 3:** 1995-2004 arasındaki direnç çalışmalarından birkaçının sonuçları<sup>(6,7)</sup>.

İlaç	Primer direnç (%)	Sekonder direnç (%)	Toplam direnç (%)
İNH	5.1-8.9	8-22	5.6-30
SM	12.1-20.6	13.3-18.5	2.4-31.9
ETB	1.3-4.2	2.6-11.3	1.4-10
RİF	3-10.8	6-22	1.2-36.2
ÇİD	1.5-4.8	4.4-16.6	1.8-9

Malatya'daki direnç durumu, 2000 yılında yeni tüberküloz hastalarından izole edilen 88 *M.tuberculosis* suşu üzerinde araştırılmıştır. En az bir ilaca direnç oranı % 33, çok ilaca direnç (ÇİD) oranı % 1.1, tek ilaca direnç oranları İNH için % 10.2, SM için % 8, ETB için % 4.5 ve RİF için % 0 olarak belirlenmiştir<sup>(2)</sup>.

Ülkemizde dispanserler ve tek tek sağlık kuruluşlarından yapılan çalışmaların analizinde: yeni hastalardan izole edilen tüberküloz basillerinde en az bir ilaca direnç oranının % 18-26.6, ÇİD oranının ise % 1.3-4.8; tedavi görmüş hataların izolatlarında en az bir ilaca direnç oranının % 28-53.4, ÇİD oranının ise % 4.4-16.6 arasında dağılım gösterdiği sonuçları çıkarılabilmektedir.

#### Dünya'da direnç oranları

1999-2002 yılları arasında 75 ülke/yerleşim yerinden tedavi görmemiş 55,779 hasta üzerinde yapılan çalışmaların analizine göre bir veya daha fazla ilaca direnç oranı % 10.2 olup en yüksek direnç oranı % 57.1 ile Kazakistan'da saptanmıştır. Ortalama direnç oranları İNH için % 5.9, SM için % 6.3, RİF için % 1.4 ve ETB için % 0.8 olarak bulunmuştur. Ortalama çoğul direnç oranı ise % 1.1 olarak hesaplanmıştır. Aynı periyottaki sekonder direnç oranları 66 ülke/yerleşim yerinden tedavi görmüş 8400 hasta üzerinde çalışılmış, bir veya daha fazla ilaca direnç oranı ortalaması % 18.4 (en yüksek oran % 82.1 ile Kazakistan) olarak belirlenmiştir. Ortalama sekonder direnç oranları İNH için % 14.4, SM için % 11.4, RİF için % 8.7 ve ETB için % 3.5 olarak saptanmıştır. Suşların % 7.0'sinde çoğul ilaç direnci rapor edilmiştir<sup>(10)</sup>. Bu rapora göre ÇİD oranı yüksek olan ve direnç saptanamayan bölgeler tablo 4'te karşılaştırılmıştır.

**Tablo 4:** Yeni olgularda 1999-2002 yıllarındaki ÇİD oranları<sup>(1)</sup>.

ÇİD-TB=0	ÇİD-TB >% 6 En yüksek 8 ülke/yerleşim alanı
Andora	Karakalpakistan/Özbekistan (% 13.2)
Kamboçya	Tomsk Oblask/Rusya Federasyonu (% 13.7)
İzlanda	Estonya (% 12.2)
Lüksemburg	Liaoning/Çin (%10.4)
Malta	Lithuania (% 9.4)
Yeni Zellenda	Latvia (% 9.3)
Yemen	Henan/Çin (% 7.8)
İskoçya	Ekvador (% 6.6)
Slovenya	
İsviçre	Türkiye % 1-5!!!

1994-2002 arasında çalışılan 90,000 izolatin analizinde şunlar dikkati çekmiştir: İNH direnci diğer herhangi bir ilaçtan daha yüksektir. Genellikle İNH ve SM direnci RİF veya ETB direncinden daha fazladır. İNH ve SM tekli direnci, diğer ilaçlara direncin gelişmesi için ana sebep oluşturmaktadır. İNH, SM, RİF, ETB dörtlü direnci, tedavi görmüş olan hastalarda yenilere kıyasla anlamlı derecede yüksektir. Değişiklikler olmakla birlikte, bütün bölgelerde önceden tedavi görmüş hastalardaki ilaç direnç prevalansında artış görülmektedir. Bu durum, mevcut ilaç tedavi protokolünün kalitesi ile doğrudan ilişkilidir. İlaçlara direncin ortaya çıkması bir dizilimi takip etmektedir. Önce tek ilaca direnç-iki ilaca direnç-üç ilaca direnç-dört ilaca direnç şeklinde gelişmektedir. Major direnç yolu: İNH/SM tekli direnç - İNH+SM ikili direnç - İNH+SM+RİF üçlü direnç - İNH+SM+RİF+ETB dörtlü direnç şeklinde olmaktadır ve bu bütün dirençli olguların % 85'inde gözlenen yol budur<sup>(1)</sup>.

## Sonuç

Tüberküloz insidansı ile direnç arasında paralellik vardır. İnsidansın yüksek olduğu ülkelerde direnç oranları da yüksektir. *M.tuberculosis*'de ilaç direnci insan yapımıdır. Klinisyen, laboratuvarcı, hasta, ilaç sanayisindeki yetersizlikler ve hatalar masum bakteri topluluğundan çok ilaca dirençli "canavar" oluşturmaktadır. İlaç direncinin daha fazla artışının önlenmesi için direkt gözetim altında tedavinin kapsamı genişletilmelidir. Özellikle tüberküloz insidansının yüksek olduğu ülkelerde

ilaç direnç oranları mutlaka belirlenmelidir. İlaç direnç surveyansı, tüberküloz kontrol programlarının temel komponentlerinden biri olarak görülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Çağlar AŞ, Çiçek AM, Özkan S, Çağlar A: Ankara'da akciğer tüberkülozlu hastalarda ilaç direnci, XXIII. Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabında s.90, Malatya (2003).
2. Durmaz R, Ozerol IH, Durmaz B, Gunal S, Senoglu A, Evliyaoglu E: Primary drug resistance and molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis isolates from patients in a population with high tuberculosis incidence in Turkey, Microb Drug Resist 2003;9(4):361-6.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved standard M24-A, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa. (2003).
4. Riska PF, Jacobs WR Jr, Alland D: Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis, Int J Tuberc Lung Dis 2000;4(2):S4-10.
5. Saniç A: Tüberküloz direnç mekanizmaları, 5.Ulusal Mikobakteri Sempozyumu, Sempozyum kitabında s. 24-35, İzmir (2004).
6. Tahaoglu K, Kizkin O, Karagoz T, Tor M, Partal M, Sadoglu T: High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey, Tuber Lung Dis 1994;75(5):324-8.
7. Talay F, Altın S, Çetinkaya E, Kümbetli Ş: İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanserinde 1997-2000 yıllarında ilaç direnç oranları, XXIII. Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabında s.89, Malatya (2003).
8. Verem Savaş Daire Başkanlığı: Yıllara göre veremli hasta sayısı ve verem insidansı, Ankara (2005).
9. World Health Organization: Report 2005, Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing, Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TH/2005.349) (2005).
10. World Health Organization: Anti-tuberculosis drug resistance in the world, Third Global Report. The WHO/IUATLD Global Project on anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1999-2002, WHO (2005).
11. Yolsal N, Malat G, Dişçi R, Örkün M, Kılıçaslan Z: Türkiye'de tüberküloz ilaçlarına direnç sorununun 1984-1989 ve 1990-1995 yılları için karşılaştırılması: Meta-analiz, Klimik Dergisi 1998;11(1):6-9.