

## 1985 - 1989 YILLARI ARASINDA İZOLE EDİLEN MİKOBAKTERİ SUŞLARININ ANTİTÜBERKÜLOTİKLERE REZİSTANS DURUMU VE 1985'DEN ÖNCEKİYLE MUKAYESESİ

Mustafa Özcan\* Şir Ahmet Fazlı\*\*

**Özet:** 1985-1989 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi kliniklerinde tüberküloz ön tanısı konan hastalardan izole edilen 70 adet mikrobakteri suşunun, izoniazid (INH), Streptomisin (SM), Ethambutol (EMB) ve Pirazinamide (PZA) karşı rezistans durumu proporsiyon yöntemi ile incelendi.

Ortalama ilaç konsantrasyonlarına göre INA'a % 54.3, SM'e % 45,7, RMP'e % 28,6, EMB'e % 31.4 ve PZA'e % 34.3 oranında dirençli suş bulundu.

Bu çalışmayı, daha önceki çalışma ile mukayese ettiğimizde, antitüberkülotiklere karşı dirençli suşların değişik oranlarda arttığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Proporsiyon, rezistans

The resistance states of the mycobacterium strains isolated between the years 1985 and 1989 to the antituberculotics and comparisan them with those of before previous years.

**Summary:** The resistance of the 70 mycobacterium strains, isolated from the patients that had been prodiagnosed as tuberculosis in various clinics of E. Ü. Medical Faculty Gevher Nesibe Hospital between 1985 and 1989, to INH, SM, RMP, EMB and PZA'e was examined with "proportion method".

In respect to mean drug concentrations, resistant strains were found in the percentages of 54.3 % to INH, 45.7 % to SM, 28.6 % to RMP, 31.4 % to EMB and 34.3 % to PZA.

When the results of this study are compared with the previous study, the antituberculotic resistant strains are seen to be increased in different rates.

**Key words:** Proportion, resistance.

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanı

\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Profesörü

Mikobakteriler yapı ve üreme özellikleri bakımından diğer bakterilerden farklıdır. Ayrıca, diğer bakterilere etkili olan antibiyotiklerin birçoğundan etkilenmezler. Tüberküloz ilaçları kullanılmaya başlandığından beri, bir kısım vakalarda tedaviden bir müddet sonra, bazı vakalarda ise başlangıçtan itibaren, tüberküloz basillerinin antitüberkütötlere dirençli oldukları görülmektedir. Son yıllarda ise başlangıçtan itibaren rezistan vakaların giderek arttığı dikkati çekmektedir (19).

Rezistan suşların meydana gelmesinde bugüne kadar iki teori ileri sürülmüştür. Adaptasyon ve Mutasyon (16).

**Adaptasyon:** Tüberküloz ilaçlarının verilmesinden sonra, mikobakterilerin zamanla o ilaca direnç kazanması teorisidir. Bugün için bu teori kabul edilmemektedir.

**Mutasyon:** Tüberküloz lezyonunda değişik özellikler gösteren mikobakterilerin mevcut olduğu, bu değişik tipteki basillerin bir çoğunun antitüberkütötlere hassas olduğu halde bazıları bir kısım ilaçlara dirençli olabilmektedir. Bakterilerin üremesi sırasında mutasyonla rezistan türlerin ortaya çıktığı ve bakterilerin genetik yapısında değişiklikler olduğu kabul edilmektedir. İlaçların etkisi altında rezistan basilleri engellenmeden çoğalırken duyarlı olan basiller engellenmekte, hatta bazıları ölmekte ve seçme (seleksiyon) bir işlem sonucu rezistan toplulukları teşekkül etmektedir.

Tüberküloz ilaçlarından birine dirençli olan basillerin bir kısmının diğer antitüberkütötlüğe duyarlı olması tüberkülozda kombine tedavinin etkinliğini ve önemini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada değişik örneklerden izole edilen Mikobakteri suşlarının antitüberkütötlere karşı dirençlilik oranları, daha önceki bulgular ile karşılaştırılarak bölgemizdeki rezistan oranının bilinmesi amaçlandı.

## MATERYAL VE METOD

1985 - 1989 yılları arasında E. Ü. Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi değişik kliniklerine başvuran hastaların çeşitli örneklerinden izole edilen 70 adet mikobakteri suşunun antitüberkütötlere karşı dirençlilikleri proporsiyon yöntemi ile incelendi (12, 14).

a) Antitüberkütötlere ihtiva eden Löwenstein-Jansen (L-J) besiyerinin hazırlanması:

Tüberküloz tedavisinde bugün en çok kullanılan antitüberkütötlükler, L-J besiyerine aşağıdaki konsantrasyonlarda ilave edildi. Pirazinamidli test besiyerinin pH'sı 5.5 ayarlandı (12).

Kullanılan İlaçlar	Besiyerindeki Konsantrasyonu (mcg/ml)	
1- Isoniazid (INH)	0.2	1
2- Streptomisin (SM)	4	8
3- Rifampisin (RMP)	20	40
4- Ethambutol (EMB)	5	10
5- Pirazinamid (PZA)	25	50

b) Basil süspansiyonunun hazırlanması:

L-J besiyerinde üreyen kültürden, öze ile bir kaç öze dolusu basil kolonisi, Gürsel tipi ezme cihazında ezildi, üzerinden steril serum fizyolojik (SF) geçirilerek homojen bir basil süspansiyonu elde edildi. Bu süspansiyondan MC Farland bir bulanıklık tüpüne göre süspansiyon hazırlandı, sonra bundan  $10^4$ 'lük bir süspansiyon hazırlandı, bu süspansiyondan antitüberkütötlük ve kontrol olarak hazırladığımız L-J besiyerine ekim yapıldı.

c) Ekimlerin yapılması:  $10^4$ 'lük basil süspansiyonundan antitüberkütötlük ve kontrol L-J besiyerine 0.2 ml. olarak ekim yapıldı. Ekimler ilk hafta yatık pozisyonda daha sonra dik pozisyonda,  $37^{\circ}\text{C}$ 'de 8 hafta enkübe edildi.

d) Rezistan testlerin değerlendirilmesi: Değerlendirme kontrol tüpüne kıyaslanarak yapıldı. Kontrol tüpünde üreyen koloni sayısı 100 koloninin üzerinde ise test besiyerindeki koloni sayısı 50'den fazla ise rezistan, 50-20 arasındaki koloni sayısı az hassas, 20-1 arası hassas, hiç ürememesi ise % 100 hassas olarak değerlendirildi.

#### BULGULAR

Bu çalışmada değişik örneklerden izole edilen 70 adet mikobakteri suşusunun, morfolojik ve biyosimik özellikleri incelenerek tür ve grup ayırımı yapıldı (Tablo I).

**Tablo I.** Antitüberkütötlere karşı test edilen Mikobakteri tür ve gruplarının sayısı

Mikobakteriler (M)	Sayısı	%
M. Tübecülosis	48	68.6
M. Bovis	11	15.7
Grup I	6	8.6
Grup II	1	1.4
Grup IV	4	5.7
TOPLAM	70	100

İzole edilen mikobakteriler, proporsiyon yöntemiyle en sık kullanılan majör ve minör antitüberkütötlere karşı dirençlilik ve hassaslık oranları tablo II'de verildi.

Antitüberkütötlüklerin ortalama ilaç konsantrasyonlarına göre en etkili rifampisin, ikinci olarak ethambutol ve üçüncü olarak pirazinamid bulundu. Streptomisin ve izoniazidin daha az etkili olduğu saptandı.

#### TARTIŞMA

Gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz halâ önemini muhafaza etmektedir. Tedavide karşılaşılan en önemli sorun ise dirençtir. Sosyo-ekonomik ve kültürel gelişmelere paralel olarak direç konusunda ülkeler arasında da fark-

**Tablo II.** 1985'den Sonra İzole Edilen 70 Mikobakteri Suşunun Antitüberkütötlere Duyarlılık Oranları

ANTİTÜBERKÜLÖTİLER (mg/ml)	DİRENÇLİ		HASSAS		
	n	%	n	%	
0,2	28	54.3	32	45.7	
INH <sup>1</sup>	1	1.4	57	81.4	
4	32	45.7	38	54.3	
SM <sup>2</sup>	8	14	20.0	56	80.0
20	20	28.6	50	71.4	
RMP <sup>3</sup>	40	7	10.0	63	90.0
5	22	31.4	48	68.6	
EMB <sup>4</sup>	10	6	6.6	64	91.4
25	24	34.3	46	65.7	
PZA <sup>5</sup>	50	9	12.9	61	87.1

<sup>1</sup> Isonikotinik Asit Hidrazid; <sup>2</sup> Streptomisin;  
<sup>3</sup> Rifampisin; <sup>4</sup> Ethambutol; <sup>5</sup> Pirazinamide

lıklar görülmektedir (18).

Antitüberkütötlüklerin ortalama ilaç konsantrasyonlarına göre test edilen 70 suşun 38 (%54.3)'i INH'e, 32 (% 45.7)'si SM'e, 20 (%28.6)'si RMP'e, 22 (9 31.4)'si EMB'e 24 (%34.3)'ü PZA'e dirençli bulundu (Tablo II).

Bu çalışmayı daha önceki çalışma ile mukayese ettiğimizde, bütün antitüberkütötlükler karşı dirençli suşların değişik oranlarda arttığı görüldü (Tablo III).

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda belirlenen, antitüberkütötlükler karşı dirençlilik bulguları ile bulgumuzun mukayesesi (Tablo IV)'de sunulmuştur.

Görüldüğü gibi direnç oranlarında, ülkeler arasında önemli farklılıklar görülmektedir. Şunu da görmekteyiz ki, ülkemizde değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda da farklı bulgular elde edilmiştir. Genelde sosyo-ekonomik düzeyi yüksek ve bilinçli tüberküloz tedavisi uygulanan gelişmiş toplumlarda ilaç direnci düşük orandadır. Bu nedenle hastalar önce-

**Tablo III.** Değişik Peryotlarda, 150 Mikobakteri Suşunun, Majör ve Minör Tüberkülostatlara Karşı Rezistans Durumlarının Karşılaştırılması.

ANTİTÜBER- KÜLOSTA- TİKLER	1985'DEN ÖNCE 80 SUŞ				1985'DEN SONRA 70 SUŞ				
	DİRENÇLİ		HASSAS		DİRENÇLİ		HASSAS		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
(mg/ml)									
0.2	36	45.0	44	55.0	38	54.3	32	45.7	
INH <sup>1</sup>	1	10	13.0	70	87.0	13	18.6	57	81.4
-	2	28.6	57	71.2	32	45.7	38	54.3	
SM <sup>2</sup>	8	12	15.0	68	85.0	14	20.0	56	80.0
20	4	5.0	76	95.0	20	28.6	50	71.4	
RFP <sup>3</sup>	40	-	-	80	100	7	10.0	63	90.0
4	-	-	2.5	78	97.5	22	31.4	48	68.6
RMP <sup>4</sup>	10	-	-	80	100	6	8.6	64	91.4
TH <sup>5</sup>	25	-	-	80 <sup>5</sup>	100 <sup>5</sup>	24 <sup>6</sup>	34.3 <sup>6</sup>	46 <sup>6</sup>	67.7 <sup>6</sup>
PZA <sup>6</sup>	80	-	-	80 <sup>5</sup>	100 <sup>5</sup>	9 <sup>6</sup>	12.9 <sup>6</sup>	61	87.1 <sup>6</sup>

<sup>1</sup> İsonikotinik Asit Hidrasid; <sup>2</sup> Streptomisin; <sup>3</sup> Rifampisin; <sup>4</sup> Ethambutol; <sup>5</sup> Thioasetone; <sup>6</sup> Pyrazinamide.

den tedavi olmuş olsun ya da olmasın, tüberküloz tedavisinde kesinlikle tüberküloz antibiogramı yapılmalıdır (18).

Sonuç olarak, tüberkülozda bilinçli bir tedavi programı uygulanması, bu konuda başta hasta olmak üzere tüm toplumun eğitimi, hala toplumsal bir sorun olan bu infeksiyonla savaşım için gerekli görünmektedir (16-18).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, bu alanda diğer dünya ülkelerinde yapılan araştırmaların, değişik yıllara göre primer rezistan oranları tablo V'de verildi.

**Tablo IV.** Antitüberkütötlere karşı dirençlilik bulgularımızın diğer araştırmacıların bulguları ile karşılaştırılması

Araştırmacılar	ANTİTÜBERKÜLOTİKLER						
	Tarih	INH %	SM %	RMP %	EMB %	TH %	PZA %
Akçakaya (1)	1983	27.2	23.6	-	-	2.1	-
Durmaz ve ark. (2)	1988	14.3	8.6	8.6	4.3	4.3	-
Göral ve ark. (3)	1989	23.8	16.6	6.7	4.1	3.6	-
Gül ve ark. (4)	1983	23.6	19.5	0.4	0.6	-	-
Kavak ve ark. (8)	1982	19.8	26.4	9.3	17.2	-	-
Karagöz ve ark. (7)	1988	3.6	4.4	2.0	0	-	0.4
Osmanlıoğlu (9)	1972	55.8	47.6	4.3	2.8	25.6	-
Osmanlıoğlu (9)	1984	34.2	30.6	23.9	8.9	8.2	-
Öncel ve ark. (10)	1968	57.8	31.0	-	-	-	-
Öncel ve ark. (10)	1974	22.0	16.8	-	-	-	-
Erenköy Sanator. (10)	1970	51.5	37.1	-	-	-	-
Erenköy Sanator. (10)	1974	20.6	16.2	-	-	-	-
Özcan ve ark. (11)	1986	45.0	28.8	5.0	2.5	0	-
Gürsel ve ark. (5)	1968	54.7	42.3	-	-	-	-
Gürsel ve ark. (6)	1972	53.6	48.7	0	0	5.9	6.9
Saygun ve ark. (13)	1976	10.98	4.6	5.9	-	-	-
Saygun ve ark. (13)	1981	5.0	9.3	0.7	-	-	-
Yılmaz (17)	1983	16.5	6.4	2.4	4.8	-	-
Yılmaz (17)	1989	25.0	11.0	6.0	4.0	-	-
Yüce (18)	1988	42.3	45.8	45.0	3.4	-	-
Vidinel (15)	1988	13.6	20.3	4.9	-	-	-
<b>Çalışmada</b>	<b>1985-1989</b>	<b>54.3</b>	<b>45.7</b>	<b>28.6</b>	<b>31.4</b>	<b>-</b>	<b>34.3</b>

1985-1989 Yılları Arasında İzole Edilen Mikobakteri Suşlarının Antitüberkütötlere Rezistans Durumu ve 1985'den Öncekiyle Mukayesesi: ÖZCAN Mustafa ve ark.

**Tablo V.** Dünya Ülkelerinde Primer Rezistans Oranları (7)

ÜLKE	YILI	PRİMER REZİSTANS		
		%	YILI	%
İNGİLTERE	1963	3.0	1983	1.7
A.B.D.	1961-68	3.5		
S.S.C.B.	1964	8.0	1979	2.8
FİNLANDIYA	1966	14.1	1984	1.8
D.ALMAN YA	1964-68	3.0	1983	2.3
D.ROMANYA	1965	19.3	1986	10.1
DANİMARKA			1979	1.5
PORTEKİZ			1979	10.2
CEZAYİR	1964-66	16.0	1982-83	6.3
D. AFRIKA			1972-84	9.0
SİNGAPUR			1981	9.1
HONG-KONG			1979	14.5
ŞİLİ	1963-64	19.9	1981	7.9
BREZİLYA			1986	11.8
ARJANTİN			1986	7.0
BOLİVYA			1986	16.0
MEKSİKA			1986	10.3
PAKİSTAN			1986	26.0
İNGİLTERE'DE			1986	26.0
HİNT GÖÇMENİ	1963	9.0	1983	13.1

#### Kaynaklar

1. Akçakaya M: 1975-1983 yılları arasında tedavi gören, Kayseri ve yöresi Tüberküloz hastaları ve antitüberküloz rezistanları. **Uzmanlık tezi, E. Ü. Tıp Fakültesi, 1984, Kayseri.**

2. Durmaz R, Durmaz B, Gürel M: Ocak

1986-Mayıs 1988 tarihleri arasında hastalardan izole edilen mikobakterilerin antitüberküloz ilaçlara karşı direnç durumları. 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve **İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi** p 23. 20-22 Eylül 1988, İstanbul.

3. Göral G, Aydın Ö: Bursa bölgesinde

1985-1989 Yılları Arasında İzole Edilen Mikobakteri Suşlarının Antitüberkülotiklere Rezistans Durumu ve 1985'den Öncekiyle Mukayesesi: ÖZCAN Mustafa ve ark.

1982-1989 yılları arasında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının antitüberküloz ilaçlara total direnç durumu. *İnfeksiyon Dergisi* 4: 61-68, 1990.

4. Gül K, Bingöl R, Arıkan E ve ark: Tüberküloz ön tanılı hastalardan *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının izolasyonu, izolasyon oranları ve tip tayinleri. *D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 10: 371-375, 1983.

5. Gürsel A, Gürdağ G, Kılıçoğlu G ve ark: Türkiyede majör antibiyotik ve antibakteriyellere mikrobakterilerin hali hazır durumu. *Tüber ve Tor Derg.* 17: 25-35, 1968.

6. Gürsel A, Gürdağ G, Atay N ve ark: Türkiyede majör ve minör tüberkülostatiklere karşı direnç durumu ve 1971 yılı mukayeseli çalışma sonuçları. *Tüber ve Tor Derg* 20: 267-278, 1972.

7. Karagöz T, Gürkan S: Süreyyapaşa göğüs hastalıkları merkezinde primer rezistans durumu. *Tüberküloz ve göğüs hastalıkları* 37: 61-65, 1989.

8. Kavak M, Fazlı ŞA, Özbal Y: Kayseri ve yöresinde üretilen mikobakterilerin tipleri ve tüberkülostatiklere duyarlılıkları. *İnfek Derg* 2: 135-143, 1988.

9. Osmanlioğlu G, Atay N: 1972-1984 yılları arasında memleketimizde tüberküloz ilaçlarına karşı rezistans durumumuz. *Tüber ve Tor Derg.* 37: 273-280, 1989.

10. Öncel İ, Keleşoğlu N: 1965-1974 yılları arasında üretilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının INH, STRP, PAS'a karşı rezistans vakası. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 6: 24-29, 1976.

11. Özcan M, Fazlı ŞA, Özbal Y: Tüberküloz ön tanılı olan ve olmayan hastalardan izole edilen 80 adet Mikobakteri suşunun tüberkülostatiklere karşı direnç durumlarının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Yayın No:* 10

s 298-301, 1986 Sivas.

12. Roberts GD, Koneman EW, Kim YK: *Mycobacterium; Manual of Clinical Microbiology.* Washington DC, 1991, pp 1138-1162.

13. Saygun N, Durmaz G, Özdemir İ: 1978-1981 yıllarında (6 yıl) Laboratuvarımızda üretilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının rifampisine primer ve sekonder direnç durumları. *Tüber ve Tor Derg* 31: 228-23, 1983.

14. Sommers HM, Mc Clatchy JK: *Laboratory Diagnosis of the Mycobacterioses.* Cumitech 16, American Society For Microbiology, Washington DC, 1983, pp 1-18.

15. Vidinel İ, Çolpan N: Ege bölgesindeki tüberküloz basillerinde primer ve sekonder ilaç direnci. *İnfek. Derg.* 2: 33-37, 1988.

16. Yazıcıoğlu S: Tüberküloz teşhis ve tedavisi. *D. Ü. Tıp Fakültesi Yayınları No:* 21, 1981, ss 185-186.

17. Yılmaz V: Tüberkülozda rezistans problemleri. *Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları* 38: 68-71, 1990.

18. Yüce A, Ebedi M, Okuyan M: Eylül 1986-Nisan 1988 tarihleri arasında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının tüberkülostatiklere duyarlılıkları ve total direnç direnç durumları. *İnfek. Derg.* 351-359, 1988.

19. Yüce K: *Antibiyotikler ve İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Prensipleri.* Bilgehan Basımevi, 1988, ss 83-86 İzmir.