

# Çok İlaça Dirençli Tüberkülozdan Sonra Yaygın İlaça Dirençli ve Tüm İlaçlara Dirençli Tüberküloz Formları: Eski Hastalığın Yeni Yüzleri

## Extensively Drug Resistant and Extremely Drug Resistant Tuberculosis Forms After Multi-Drug Resistant Tuberculosis: New Faces of the Old Disease

Orhan BAYLAN

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.  
GATA Haydarpaşa Training Hospital, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 03.06.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 13.09.2010

### ÖZET

İlaça dirençli tüberküloz, her geçen gün büyüyen küresel bir sorundur. Özellikle 1990'lı yıllarda çok ilaca dirençli tüberküloz olgularının ortaya çıkışı, önemli bir sağlık problemi olarak kabul edilmiş ve tüm dünyada tüberküloz kontrolünü tehdit etmiştir. Günümüzde mevcut en güçlü iki antitüberküloz ilaç olan izoniazid ve rifampisine karşı çok ilaca dirençli tüberküloz olgularında izlenen direnç, klinik açıdan oldukça önemlidir. Çok ilaca dirençli tüberküloz tedavisi, maliyeti ve yan etki potansiyeli yüksek ikinci basamak antitüberküloz ilaçların uzun süre gözetim altında kullanımını ve hastaların uzun süre hastanede yatmalarını gerektirmektedir. Klinik/radyolojik ve bakteriyolojik izlem ve gerektiğinde cerrahi tedavi, çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarının başarılı tedavisinde temel faktörlerdendir. Güney Afrika Cumhuriyeti'nin KwaZulu-Natal bölgesinde 2005 yılında görülen yaygın ilaca dirençli tüberküloz salgını, tüm dünyada büyük endişe yaratmış; bu salgın, çok ilaca dirençli tüberküloz olgularına karşı alınacak önlemlerin önemini ve aciliyetini ortaya koymuştur. Yaygın ilaca dirençli tüberküloz, birinci-basamak antitüberküloz ilaçlardan en azından izoniazid ve rifampisine saptanan dirence (çok ilaca dirençli tüberküloz tanımı) ek olarak tüberküloz tedavisinde kullanılan herhangi bir florokinolona ve en azından enjeksiyonla verilen ikinci basamak antitüberküloz ilaçlardan (kanamisin, kapreomisin ve amikasin) birine direnç gelişmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Hekimlerin çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarını hatalı tedavi etmeleri, düşük kalitede antitüberküloz ilaçların kullanılması, yönetimde tecrübe eksiklikleri, antitüberküloz ilaç duyarlılık testlerini yapacak güvenilir laboratuvarların bulunmaması ve hastaların tedavi uyumlarında yaşanan sorunlar, yaygın ilaca dirençli tüberküloz gelişiminde etkili faktörlerdendir. Yaygın ilaca dirençli tüberkülozun ortaya çıkışı ile Dünya Sağlık Örgütü, tüberküloz kont-

**İletişim (Correspondence):** Doç. Dr. Orhan Baylan, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, 34668 Üsküdar, İstanbul, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 216 542 27 00, **E-posta (E-mail):** dr\_obaylan@yahoo.com

rölünün ve mikobakteriyoloji laboratuvarlarının güçlendirilmesine, çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarının tedavilerine özen gösterilmesine, yeterli antitüberküloz ilaç teminine, tüberküloz bulaşmasının önlenmesine, yeni antitüberküloz ilaç ve tanı araçlarının geliştirilmesine oldukça önem vermiştir. En son olarak dünyada henüz birkaç olguda saptanan, tüm birinci ve ikinci-basamak anti tüberküloz ilaçlara dirençli yeni bir tüberküloz formu, tüm ilaçlara dirençli tüberküloz şeklinde tanımlanmıştır. Bu form, tüberkülozun direnç sorununun en son noktasıdır. Buna göre sürekli direnç gelişimi sonucu oluşan tüberküloz dönemleri; ilaca duyarlı tüberküloz, tek ilaca dirençli tüberküloz, birden çok ilaca dirençli tüberküloz, çok ilaca dirençli tüberküloz, yaygın ilaca dirençli tüberküloz ve tüm ilaçlara dirençli tüberküloz şeklinde sıralanabilir. Bu derlemede, özellikle 2005 yılından sonra tüberküloz gündemine oturan yaygın ilaca dirençli tüberküloz başta olmak üzere, ilaca dirençli tüberküloz formları hakkında güncel bilgiler sunulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** *Mycobacterium tuberculosis*; tüberküloz; çok ilaca direnç; yaygın ilaç direnci; tedavi.

## ABSTRACT

Drug resistance in tuberculosis is a growing global problem. The emergence of multi-drug resistant tuberculosis cases, particularly in the 1990s, has become an important health problem and threatens tuberculosis control worldwide. Resistance to isoniazid and rifampicin, two of the most potent anti-tuberculosis drugs currently available, in multi-drug resistant tuberculosis cases is clinically quite important. The treatment of multi-drug resistant tuberculosis requires prolonged use of costly second-line drugs with significant toxic potentials under supervision and long-term hospitalization of patients. The appropriate management of tuberculosis, clinical/radiological and bacteriological follow-up, and surgery when needed are essential factors in the successful treatment of multi-drug resistant tuberculosis patients. An extensively drug resistant tuberculosis outbreak seen in KwaZulu-Natal region of the Republic of South Africa in 2005 led to certain doubts worldwide; this outbreak, introduced the importance and emergence of the counter measures against multi-drug resistant tuberculosis cases. Extensively drug resistant tuberculosis is defined as resistance to at least isoniazid and rifampicin from the first-line anti-tuberculosis drugs (the definition of multi-drug resistant tuberculosis) in addition to resistance to any fluoroquinolone, and to at least one of the three injectable second-line anti-tuberculosis drugs (kanamycin, capreomycin and amikacin) used in tuberculosis treatment. Mistreatment of multi-drug resistant tuberculosis cases by physicians, the use of anti-tuberculosis drugs with low quality, poor experience in management, lack of laboratories to perform second-line anti-tuberculosis drug susceptibility testing and problems in adherence of patients to treatment are factors associated to the development of extensively drug resistant tuberculosis. With the emergence of extensively drug resistant tuberculosis, World Health Organization gives importance to the mycobacteriology laboratory improvement, better multi-drug resistant tuberculosis case management, adequate drug supply, prevention of tuberculosis transmission and development of new drugs and diagnostics. Recently, a new form of tuberculosis, resistant to all first-and second-line anti-tuberculosis drugs seen in just a few number of cases, has been defined as extremely drug resistant tuberculosis and this is the end point in resistance problem in tuberculosis. In the view of this situation the stages of tuberculosis in terms of developing resistance are as follows: drug-sensitive tuberculosis, mono-drug resistant tuberculosis, poly-drug resistant tuberculosis, multi-drug resistant tuberculosis, extensively drug resistant tuberculosis, and extensively drug resistant tuberculosis. In this review, the recent information about drug resistant tuberculosis forms, particularly extremely drug resistant tuberculosis that has been popular since 2005, has been discussed.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis; multi-drug resistance; extensively drug resistance; treatment.

## GİRİŞ

Tüberküloz (TB), dünyada bilinen en eski hastalıklardan birisi olup, enfeksiyöz etkenlere bağlı ölümlerin en başta gelen sebebidir. Hastalığın kontrolüne ve önlenmesine yönelik tüm küresel çabalara rağmen, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir<sup>1-5</sup>. TB sorununun büyüklüğünü belirtmek amacıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1993 yılında ilk kez “Küresel Acil Durum” adıyla tüm dünyayı uyaran bir bildiri yayınlamıştır<sup>2,3</sup>. DSÖ, dünya nüfusunun 1/3’ünün *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte olduğunu, küresel olarak her yıl yaklaşık sekiz milyon yeni TB olgusunun görüldüğünü ve bu hastalıktan her yıl yaklaşık üç milyon kişinin öldüğünü tahmin etmektedir. Bir TB hastasının her yıl yaklaşık 10-15 kişiyi enfekte ettiği sanılmaktadır<sup>1,2,4,6,7</sup>. Her 100.000 insan için yeni TB olgu gelişim hızı, dengelenmiş gibi görünmesine rağmen 2006 yılından itibaren dünyanın bazı bölümlerinde tekrar artmaya başlamıştır<sup>7</sup>.

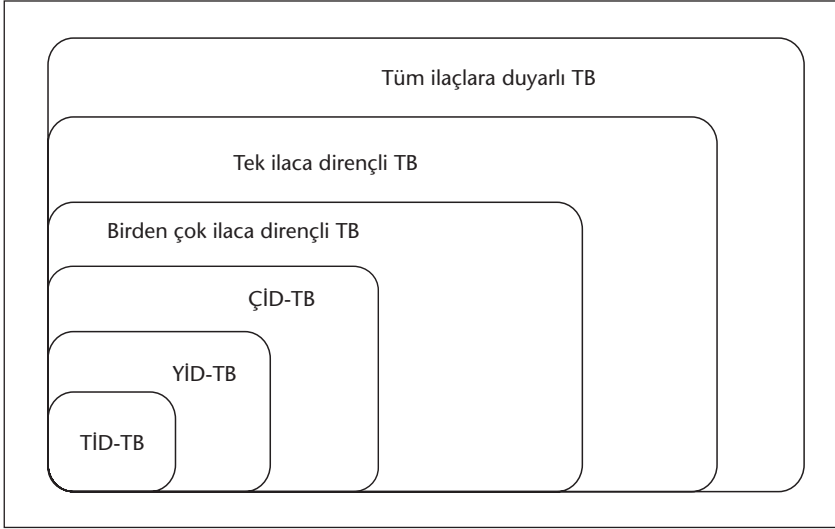
Anti-TB ilaçların 1940’lı yıllarda klinik kullanıma girmesiyle beraber hastaların tedavilerinde alınan yüz güldürücü sonuçlar, çiçek hastalığında olduğu gibi TB’nin de dünyadan tamamen eradike edilebileceği fikrini doğurmuştur<sup>2,3,6,8</sup>. Antibiyotiklerden alınan bu başarılı sonuçlar üzerine, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Sağlık Daire Başkanı W. H. Stewart, “artık enfeksiyon hastalıkları kitabını kapatmanın ve zafer ilan etmenin zamanı geldi”<sup>6</sup> şeklinde bir ifade kullanmış; ancak sonraları diğer mikroorganizmaların olduğu kadar *M.tuberculosis*’in de anti-TB ilaçlara karşı direnç geliştirdiği anlaşılmıştır<sup>8</sup>.

Geçen son 20 yıllık süreçte küresel TB kontrolünde iki ana engel belirlemiştir. İlki, özellikle Sahra-altı Afrika gibi belirli bölgelerde yaşayan TB hastaları arasında HIV prevalansının yüksek olması; ikincisi ise ilaca dirençli TB olgularında artış gözlenmesidir<sup>7</sup>. Çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB)’den sonra, son yıllarda ortaya çıkan yaygın ilaca dirençli TB (YİD-TB) ve tüm ilaçlara dirençli TB (TİD-TB) sorunu dünyada giderek yaygınlaşmaktadır. Küresel boyuta ulaşması nedeniyle ilaca dirençli TB’nin epidemiyolojisi ve kontrol programları daha büyük önem kazanmaktadır<sup>1,8,9</sup>. DSÖ’ye göre, YİD-TB ve TİD-TB konusunda klinisyenlere tedavi seçenekleri konusunda yardımcı olunabilmesi, TB ile mücadele programlarının planlanabilmesi ve uzun süreli sürveyans çalışmalarına ışık tutulabilmesi amacıyla, ikinci-basamak anti-TB ilaçların duyarlılık testlerinin yapılması yakın gelecekte tüm dünyada zorunlu hale gelecektir<sup>4,9</sup>.

TB hakkında yayınlanmış uluslararası bilimsel makaleler incelendiğinde, 2006 yılında başlayan YİD-TB konusundaki araştırma ve derlemelerin günümüze kadar gün geçtikçe yoğunlaştığı görülmektedir. Bu derlemede, özellikle 2005 yılından sonra TB gündemine oturan YİD-TB olmak üzere ilaca dirençli TB formları hakkında güncel bilgiler sunulmuştur.

## TANIMLAR

Sürekli direnç gelişimi sonucu oluşan TB’nin dönemleri; ilaca duyarlı TB, tek ilaca dirençli TB, birden çok ilaca dirençli TB, ÇİD-TB, YİD-TB ve TİD-TB şeklinde sıralanabilir (Şekil 1).



**Şekil 1.** Tüberküloz tanımlarının gösterilmesi (TB: Tüberküloz; ÇİD-TB: Çoklu ilaca dirençli TB; YİD-TB: Yaygın ilaca dirençli TB; TİD-TB: Tüm ilaçlara dirençli TB)

### **Tek İlaça Dirençli Tüberküloz (Mono-Drug Resistant Tuberculosis)**

Tek bir anti-TB ilaca dirençli *M.tuberculosis*'in neden olduğu hastalıktır. En sık görülen tek ilaca direnç durumu, izoniazid (INH) veya streptomisin (SM)'e karşıdır. Ancak günümüzde SM, standart tedavi şemalarında yer almamaktadır<sup>3</sup>.

### **Birden Çok İlaça Dirençli Tüberküloz (Poly-Drug Resistant Tuberculosis)**

INH ve rifampisin (RIF)'in her ikisini aynı anda içermeyecek şekilde, içinde en az iki birinci-basamak anti-TB ilacın bulunduğu ilaç kombinasyonlarına karşı gelişen direnç durumudur<sup>3,8</sup>. RIF'a duyarlılık ne kadar uzun süre korunabilirse, çoklu ilaç direncinin üstesinden gelmek o kadar kolay olmaktadır<sup>3</sup>.

### **Çok İlaça Dirençli Tüberküloz (Multi-Drug Resistant Tuberculosis; MDR-TB)**

ÇİD-TB, *M.tuberculosis*'in diğer anti-TB ilaçlara dirençli olsun veya olmasın en azından günümüzde mevcut en güçlü birinci-basamak anti-TB ilaçlardan olan INH ve RIF'a karşı aynı anda direnç oluşturması durumudur. Kötü prognozu, düşük kür oranları ve yüksek tedavi maliyetleri gibi özellikleri nedeniyle ÇİD-TB, klinik açıdan oldukça önemlidir<sup>1,3,4,7,8,10,11</sup>.

### **Yaygın İlaça Dirençli Tüberküloz (Extensively Drug Resistant Tuberculosis; XDR-TB)**

YİD-TB'nin dünya çapında ortaya çıkışı ve geçici ilk tanımlanması, 2005 yılının Kasım ayında olmuştur. Daha sonra DSÖ ile ABD'deki "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)"ın 24 Mart 2006 tarihinde ortaklaşa yayınladığı bir raporda YİD-TB, "INH ve RIF direncinin (ÇİD-TB) yanı sıra ikinci-basamak altı ana sınıf anti-TB ilaçtan (aminoglikozidler, polipeptidler, florokinolonlar, tiyoamidler, sikloserin ve pa-

ra-aminosalisilik asit) en azından üçüne de dirençli olan TB basilleri tarafından oluşturulan hastalık" şeklinde tanımlanmıştır<sup>1,3,10,12</sup>. Ancak daha sora DSÖ'nün YİD-TB Görev Gücü, 9-11 Ekim 2006 tarihlerinde Cenevre (İsviçre)'de gerçekleştirdiği Küresel Çalışma Kolu toplantısında YİD-TB tanımını, bugün de kullanılan ve daha kabul edilebilir bir biçimde değiştirmiştir. Günümüzde YİD-TB, "*M.tuberculosis* suşunun birinci-basamak anti-TB ilaçlardan en azından INH ve RIF'a (ÇİD-TB) ek olarak ikinci-basamak anti-TB ilaçlardan herhangi bir florokinolona (ofloksasin, siprofloksasin ve levofloksasin gibi) ve parenteral kullanılan anti-TB ilaçlardan (kanamisin, kapreomisin ve amikasin gibi) en azından birine karşı gelişen direnci" ifade etmektedir<sup>1,3,4,7,8,10,12,13</sup>. Bu son tanımlamada yapılan revizyon, aslında iki temel nedene dayanmaktadır. Birincisi, florokinolonlar ve ikinci basamak enjeksiyonla verilen anti-TB ilaçların duyarlılık testleri, diğer ikinci basamak anti-TB ilaçlara göre daha güvenilir ve tekrarlanabilir özelliktedir. İkinci neden ise, özellikle florokinolonlar ve ikinci basamak enjeksiyonla verilen anti-TB ilaçlara karşı saptanan direnç durumu ile hastaların tedavi başarısızlıkları arasında doğrudan ilişki bulunduğunun, yayınlanmamış veriler ile ortaya konmuş olmasıdır<sup>7</sup>.

### **Tüm İlaça Dirençli Tüberküloz (Extremely Drug Resistant Tuberculosis; XXDR-TB)**

Günümüzde duyarlılık testleri yapılabilen tüm birinci ve ikinci-basamak anti-TB ilaçlara dirençli TB olgularını tanımlamak için kullanılan yeni bir terimdir<sup>12</sup>.

### **EPİDEMİYOLOJİ**

Sıcak noktalar olarak tanımlanan TB yayılımının kontrol edilemediği bölgelerde, ilaca dirençli TB yüksek prevalansa sahiptir ve ÇİD-TB olguları, tüm TB olgularının %3'ten fazlasını oluşturmaktadır<sup>8</sup>. DSÖ'nün 2004 raporuna göre, dünyanın 90 bölgesinden 424.203 ÇİD-TB olgusu bildirilmiş olup, bu sayı tüm yeni ve daha önce tedavi olmuş TB olgularının %4.3'ünü oluşturmuştur<sup>14</sup>. ÇİD-TB'nin gelişimiyle birlikte anti-TB ilaç direnci, ABD dahil çok sayıda ülkede 1990'lı yılların başından itibaren ciddi bir problem haline gelmiştir. TB izolatlarının aynı zamanda birçok ikinci basamak ilaca da dirençli olduğu, 2000 yılından itibaren yayınlanan ÇİD-TB raporlarında vurgulanmıştır<sup>7</sup>.

DSÖ'nün YİD-TB grubu, ilk defa 2006 yılında çalışmalarına başlamış ve 2006-2015 yılları arasında yürütecekleri "TB'yi Durdur (Stop-TB)" kampanyasına, politik ve finansal destek arama kararı almışlardır. Bu kampanyanın hedefleri; 2015 yılında TB'li yeni olgu görülmemesini sağlamak ve TB insidansını tersine çevirmek, TB tanısında yeni ve hızlı yöntemlerin, tedavisinde ise etkin anti-TB ilaçların geliştirilmesini desteklemek, ÇİD-TB hastalarını yeterli şekilde tedavi etmek, 2010 yılına kadar yeni birinci basamak anti-TB ilaçları ve 2015 yılına kadar yeni bir TB aşısı geliştirmek, 2050 yılında ise TB'nin eliminasyonunu başarmaktır. DSÖ'nün 2006-2015 yılları arasında bu konuya ayırdığı bütçe, yaklaşık 56 milyar dolardır. TB'nin eliminasyonunda temel strateji, doğrudan gözetimli tedavi sisteminin yaygınlaştırılmasıdır<sup>15</sup>.

## KwaZulu-Natal Salgını

Gandhi ve arkadaşlarının<sup>3</sup> Güney Afrika Cumhuriyeti'nde KwaZulu-Natal (KZN) bölgesinde bulunan Tugela Ferry adındaki kırsal bir kasabada 2005 yılında HIV ile ko-enfekte hastalar arasında bildirdikleri YİD-TB salgını, tüm dünyada panik etkisi yaratmış; bu salgın, halihazırda birçok ülkede izlenen ÇİD-TB olgularına karşı alınacak önlemlerin önemini ve aciliyetini ortaya koymuştur<sup>1,7,8,10,16</sup>.

HIV'ın yüksek oranlarda görüldüğü kırsal bir alana hizmet veren KZN İskoçya Kilise Hastanesinde 15 aylık dönem içerisinde (Ocak 2005-Mart 2006) izlenen 536 TB hastasının 221'i, ÇİD-TB tanısı almış; bu hastaların 53'ünde aynı zamanda YİD-TB saptanmıştır. Hastaların %51'inde önceden TB tedavisi öyküsü olmayıp, hastaların 2/3'ünde yakın zamanda TB tanısı almadan önce hastaneye yatış öyküsü vardır<sup>1,3,7,8,10,16</sup>. YİD-TB saptanan 53 hastanın 40 (%75)'inde sadece akciğer TB'si, 13 (%25)'ünde ise beraberinde akciğer dışı TB varlığı saptanmış olup, olguların ancak 42 (%79)'ünün balgam yaymaları, aside dirençli basil (ARB) yönünden pozitif bulunmuştur. Söz konusu 53 YİD-TB hastasından 47'sinin önceden tedavi görüp görmediği bilgisine ulaşılmış; bunların %55'inin (n= 26) daha önceden TB tedavisi almadığı, %30 (n= 14)'ünün önceki tedavisinin başarılı sonuçlandığı, %15 (n= 7)'inin ise önceki tedavisinde başarısızlık veya tedaviyi terk etme hikayesinin bulunduğu öğrenilmiştir<sup>3,10,16</sup>. HIV yönünden test edilen YİD-TB'li 44 hastanın hepsinde HIV ko-enfeksiyonu saptanmış; ortalama CD4 sayıları 79 hücre/ml olarak bulunmuştur. HIV pozitif hastaların %34 (n= 15)'ünün antiretroviral tedavi aldığı anlaşılmıştır. YİD-TB'li hastaların %98 (52/53)'i yapılan tüm tedavilere rağmen kaybedilmiş; balgam pozitifliği saptandıktan sonra hastaların ortalama hayatta kalma süresi 16 (2-210) gün olarak belirlenmiştir. Antiretroviral tedavi alan HIV'lı hastaların tedaviye yanıt verdikleri, ancak YİD-TB nedeniyle kaybedildikleri belirlenmiştir<sup>1,3,7,8,10,16</sup>.

KZN salgınında bulaş, hem toplum içinde hem de hastanede görülmüştür<sup>1,8</sup>. Bu toplumda HIV pozitifliğinden başka YİD-TB için ek herhangi bir risk faktörü tanımlanamamıştır<sup>8</sup>. KZN'deki olguların bir kısmı hastane içi enfeksiyondan kaynaklanmış; bu salgında HIV'lı iki sağlık çalışanı da kaybedilmiştir<sup>1,3</sup>. Güney Afrika Cumhuriyeti'ndeki YİD-TB epidemisinin esas ortaya çıkış mekanizması, YİD-TB suşlarının çoğunlukla tedavi sırasında kazanılmış olmasından ziyade aktarım ile oluştuğunu desteklemektedir<sup>7,17</sup>. KZN salgınında YİD-TB'li hastalardan izole edilen 46 suşun genotipik spoligotiplleme yöntemiyle incelenmesi sonucunda, %85'inin 1996 yılından beri bölgede yaygın olan KZN suşu (*M.tuberculosis* F15/LAM/KZN), %15'inin ise Pekin ailesine bağlı farklı suşlar olduğu saptanmıştır. KZN suşu, 1996 yılında tüm birinci basamak anti-TB ilaçlara duyarlı ya da sadece birinci basamak anti-TB ilaçlara dirençli iken, son iki-üç yılda ikinci basamak anti-TB ilaçlara da dirençli hale gelmiştir<sup>1,3,7,10,16,18</sup>.

## Tüberküloz ve HIV/AIDS Ko-Enfeksiyonu

KZN salgınında HIV'lı YİD-TB hastaları arasında izlenen yüksek mortalite oranı, dikkatleri yeniden HIV/TB birlikteliğine çekmiştir<sup>1,8</sup>. Bilindiği gibi TB, HIV hastaları arasında gün

geçtikçe daha hızlı yayılmakta ve hastaların kısa sürede ölmesine neden olmaktadır<sup>1-3,8</sup>. Ayrıca HIV'lı hastalarda TB basil yükü az olduğundan, TB tanısının konması diğer hastalara nazaran daha zordur<sup>8</sup>. HIV/AIDS ve TB ko-morbiditesinin, dünyada yaklaşık 11 milyon insanı etkilediği sanılmaktadır. Bu birliktelik, 2005 yılında dünyada yaklaşık 200.000 hastanın kaybedilmesine neden olmuştur. Şimdiye kadar HIV pozitif hastaların ancak %0.5'inden azı TB açısından taranmıştır. DSÖ Küresel Görev Gücü, YİD-TB'nin kontrol edilebilmesi için TB ve HIV önleme programlarının birbirleriyle yakın ilişki içerisinde olmaları gerektiğini açıklamıştır. Ciddi düzeyde HIV problemi bulunan Güney Afrika Cumhuriyeti'nde ÇİD ve YİD-TB sıklığının endişe verici boyutta olduğu sanılmaktadır<sup>1</sup>.

### **Göçmenlerde Çok İlaça Dirençli ve Yaygın İlaça Dirençli Tüberküloz**

Doğu Avrupa ve Güneydoğu Asya ülkeleri, Dominik Cumhuriyeti, Letonya ve önceki Sovyetler Birliği'nin bazı bölümlerinde ÇİD ve YİD-TB prevalansı oldukça yüksek seviyelerdedir<sup>1,8</sup>. Bu bölgelerden ABD, Kanada, Batı Avrupa ve Avustralya gibi gelişmiş ülkelere göç edenler, ilaca dirençli-TB sorununu uluslararası yaklaşım gerektiren evrensel bir problem haline dönüştürmüşlerdir<sup>8</sup>. CDC'ye göre ABD'deki ÇİD-TB'li hastaların çoğunluğunu -2007 yılında olguların %82'sini- yabancı ülkelerde doğan göçmenler oluşturmuştur<sup>6</sup>.

Göçmen vizeleriyle ABD'ye gelen Dominik'lileri TB açısından tarayan Dr. Contreras, test edilenler arasında ilaca dirençli-TB sonuçlarının ürkütücü olduğunu ve gerek Dominik Cumhuriyeti'ndeki yüksek ÇİD-TB prevalansının, gerekse komşu ülke Haiti'deki yüksek HIV oranlarının, ülkeleri açısından risk oluşturduğunu ve bu durumun yakından takip edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Harvard'tan TB uzmanı Dr. Murray, Güney Afrika Cumhuriyeti, Peru, Rusya, Letonya ve Estonya gibi birçok ülkede tanı konulmamış çok sayıda ÇİD ve YİD-TB olgusunun bulunduğunu; bu durumun ülkeleri açısından önemli bir halk sağlığı tehdidi oluşturduğunu ve bu ülkelerden gelen göçmenlerin İD-TB bakımından taranması gerektiğini ifade etmiştir<sup>6</sup>.

### **Küresel Bir Araştırma**

CDC ve DSÖ, Kasım 2004-Kasım 2005 döneminde yaptıkları küresel bir araştırma ile dünya genelinde ÇİD ve YİD-TB prevalansını saptamayı amaçlamışlardır. Araştırmacılar bu amaçla, DSÖ/Uluslararası Tüberküloz ve Akciğer Hastalıkları Birliği (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease)'nin anti-TB ilaç direnci küresel projesi kapsamında kurulan "Uluslararası Tüberküloz Referans Laboratuvarı Ağı"nı kullanmışlardır. Araştırma, altı kıtada bulunan ulusal referans laboratuvarları ile ilişkili 14 uluslararası TB referans laboratuvarından 2000-2004 yılları arasında elde edilen verilere dayanmaktadır. Uluslararası TB referans laboratuvarları, anti-TB ilaç direncini değerlendirmeye yönelik küresel araştırmalarda kalite kontrolü sağlamayı ve kültür ile antibiyotik duyarlılık test kapasitelerini artırmayı amaçlamaktadır<sup>7,14</sup>.

Bu küresel çalışmada<sup>14</sup> veriler, en azından üç adet ikinci basamak anti-TB ilaca karşı duyarlılık durumu test edilen ve 48 ülkeden toplanan 17.690 izolattan sağlanmıştır. Bu izolatların 11.939 (%67.5)'u Güney Kore Cumhuriyeti'nden, 5751 (%32.5)'i diğer 13

uluslararası TB referans laboratuvarlarından elde edilmiştir. Bu izolatlardan sırasıyla 1298 (%11) ve 2222 (%39)'sinde ÇİD-TB, 233 (%2) ve 1017 (%18)'sinde ise tüm birinci basamak anti-TB ilaçlara direnç varlığı saptanmıştır. Söz konusu küresel çalışma kapsamında ÇİD-TB olduğu saptanan 3520 izolatın 347 (%9.9)'sinin aynı zamanda YİD-TB olduğu anlaşılmıştır. YİD-TB izolatlarının 200 adedi (ÇİD-TB izolatları içinde %15.4, n= 1.298), Güney Kore Cumhuriyeti'nden, 147 adedi (ÇİD-TB izolatları içinde %6.6, n= 2.222) ise geri kalan 13 uluslararası TB referans laboratuvarlarından elde edilmiştir. Araştırmada ayrıca, ÇİD-TB izolatları içinde YİD-TB prevalansının, gelişmiş ülkelerde (ABD, Kanada, İngiltere, İrlanda, Portekiz, Almanya, Fransa, Belçika, İspanya, Japonya, Avustralya vb.) %6.5; Latin Amerika ülkelerinde (Arjantin, Bolivya, Brezilya, Şili, Ekvator, Peru, Meksika, El Salvador, Kosta Rika, Guyana, Guatemala) %5.9, Rusya ve Doğu Avrupa'da (Gürcistan Cumhuriyeti, Çek Cumhuriyeti, Ermenistan ve Azerbaycan) ise %13.6 oranında bulunduğu saptanmıştır<sup>14</sup>. Çalışmaya katılan diğer ülkeler ile kıyaslandığında, Asya (Bangladeş, Endonezya, Tayland, Papua Yeni Gine ve Doğu Timor), Afrika ve Ortadoğu ülkelerinde incelenen TB olgu sayıları çok az olduğundan YİD-TB prevalansı, buralarda iyi tanımlanamamıştır. Ancak bildirilmiş YİD-TB prevalansı, Asya'da %1.5 iken Afrika ve Ortadoğu'da sadece %0.6'dır. Güney Kore Cumhuriyeti, tüm ÇİD-TB hastaları arasında %15.4'lük YİD-TB olgu oranı ile ilk sırada yer almaktadır. Tüm bu veriler, YİD-TB'nin aslında oldukça geniş bir coğrafi alana yayıldığını göstermektedir<sup>14</sup>.

Söz konusu küresel araştırmanın<sup>14</sup> bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Bunlar; (a) Bazı uluslararası TB referans laboratuvarları, ikinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık testlerini yapmamışlardır, (b) Bazı laboratuvarlar sadece bir veya iki adet ikinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık testi yapmışlardır, (c) İkinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık testi yapan laboratuvarlar, bu amaçla farklı (ancak genelde uluslararası kabul gören) besiyerleri ve yöntemler kullanmışlardır, (d) Uluslararası TB referans laboratuvarlarından elde edilen ikinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık verileri, Güney Kore Cumhuriyeti hariç popülasyon tabanlı olmayıp uygun bir örneğe dayanmaktadır<sup>7,14</sup>.

### **Diğer Bazı Uluslararası Araştırmalar**

YİD-TB insidansının kesin küresel verileri olmamasına rağmen, dünyada yıllık ÇİD-TB'nin tahmini insidansının 2000 yılında yaklaşık 270.000 iken 2006 yılında 490.000'e yükseldiği dikkate alındığında, YİD-TB insidansının da artıyor olması muhtemeldir. Bildirilen kesin olgular bakımından YİD-TB, genellikle Batı Avrupa, Amerika kıtası ve Batı Asya'da daha az görülmekteyken, Doğu Avrupa ve Orta Asya'daki eski Sovyet Cumhuriyetlerinin önemli bir problemidir. DSÖ'ye bildirilmiş ikinci basamak anti-TB ilaç duyarlılıkları ile ilgili yeterli veri bulunan ÇİD-TB olgularının tamamına bakıldığında, bu olguların %7'sinin YİD-TB olduğu anlaşılmaktadır<sup>7</sup>. DSÖ'nün "TB'yi Durdur" bölümünün Haziran 2008 raporuna göre<sup>7</sup>, dünyada en az bir YİD-TB olgusunun bildirildiği ülke sayısı 49 iken, Eylül 2009 raporuna göre<sup>19</sup> bu sayı 57'ye ulaşmıştır ve bu ülkeler arasında halen Türkiye bulunmamaktadır.

ABD'de 1993 yılından 2006 yılına kadar 49 YİD-TB olgusu bildirilmiştir. Bu sayı, YİD-TB'yi tanımlayabilmek için yeterli anti-TB ilaç duyarlılık test sonuçları bulunan olguların



%3'ünü oluşturmaktadır. Söz konusu 49 olgunun 30'u, New York ve Kaliforniya olmak üzere iki eyaletten bildirilmiştir. Veriler, 1993-1999 (1985-1992 yılları arasındaki HIV ile ilişkili ÇİD-TB'yi de kapsayan TB'nin tekrar ortaya çıkışını önlemek ve kontrol altına almak amacıyla emsali görülmemiş şekilde yapılan müdahalelerin uygulanışını izleyen ABD'deki hızlı gerileme süreci) ve 2000-2006 (TB insidansındaki daha yavaş gerileme süreci) olmak üzere iki zaman dilimi esas alınarak incelenmiştir. İlk süreçte YİD-TB'li hastaların çoğu (%59) ABD doğumlu ve yüksek oranlarda (%44) HIV ile enfekte iken, ikinci süreçte YİD-TB'li hastaların çoğu (%76) diğer ülkelerde doğmuş ve az bir kısmı (%12) HIV ile enfektedir<sup>7</sup>.

Mitnick ve arkadaşları<sup>20</sup>, Peru'da yaptıkları bir çalışmada 651 ÇİD-TB'li hastanın 48 (%7.4)'inde YİD-TB bulmuşlardır. Eldeki mevcut kanıtlar, Mart 2007 tarihinde Avrupa'da bulunan veya Avrupa'nın komşusu olan 21 ülkenin 10'unda en az bir bildirilmiş YİD-TB olgusunun bulunduğunu göstermiştir<sup>12</sup>. Almanya ve İtalya'dan bildirilen en son raporda, 83 ve 43 ÇİD-TB suşu içinde sırasıyla %10.3 ve %14.3 oranında YİD-TB bulunduğu belirtilmiştir<sup>21</sup>. Fransa'da test edilen ÇİD-TB suşlarında YİD-TB prevalansı %4 oranında saptanmıştır<sup>22</sup>. İran'da yapılan bir çalışmada, 113 ÇİD-TB suşu arasından 12 (%10.9)'si YİD-TB olarak bildirilmiştir<sup>23</sup>. Hong-Kong'da 75 ÇİD-TB suşundan 9 (%12)'unun YİD-TB suşu olduğu anlaşılmıştır<sup>24</sup>. ÇİD-TB olguları içinde YİD-TB sıklığı, Ruanda ve Tanzanya'da %0, Azerbaycan Bakü'de %12.8, Ukrayna Donetsk'de %15 ve Estonya'da %23.7 olarak değişmektedir<sup>7</sup>. Hindistan'da 68 ÇİD-TB suşundan 5 (%7.4)'i YİD-TB olarak tanımlanmıştır. Bu veri, az sayıdaki ÇİD-TB hastasına dayansa da, Hindistan'da da YİD-TB probleminin var olduğunu göstermektedir<sup>25</sup>. TB'nin yıllık görülme oranının, kazanılmış ÇİD-TB prevalansının ve HIV'li TB hastalarının Hindistan'da artıyor olması, aslında gerçek YİD-TB oranının çok daha fazla olabileceği kuşkusunu doğurmaktadır<sup>1,25</sup>. Hindistan'ın Chennai şehrinde bulunan TB Araştırma Merkezinden son olarak bir YİD-TB olgusu daha bildirilmiştir<sup>26</sup>. Kwon ve arkadaşları<sup>27</sup> Güney Kore Cumhuriyeti'nde yaptıkları çalışmada, 155 ÇİD-TB'li hasta arasında YİD-TB oranını %17 olarak saptamışlardır. Güney Kore Cumhuriyeti'nde HIV enfeksiyon prevalansı düşük olup, bu çalışmadaki hastaların hiçbirisinde HIV varlığı saptanmamıştır<sup>27</sup>.

### Ülkemizde Çok İlaça Dirençli ve Yaygın İlaça Dirençli Tüberküloz Sıklığı

DSÖ verilerine göre Türkiye'de TB, yüksek endemik bir hastalıktır<sup>11</sup>. Sağlık Bakanlığının "Türkiye'de Verem Savaşı 2009 Raporu" verilerine göre 2007 yılında ülkemizde ÇİD-TB oranı, yeni olgularda %3.1, tedavi edilmiş olgularda %17.7 ve tüm TB olgularında %5.1'dir<sup>28</sup>. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalar incelendiğinde, ÇİD-TB oranının %2.3-21.5 arasında değiştiği görülmektedir<sup>29-32</sup>. ÇİD-TB oranlarında saptanan bu farklılık, çalışmaya alınan hastaların daha önce tedavi görüp görmemelerine (primer veya sekonder ilaç direnci) ve sosyoekonomik durumlarına bağlı olabileceği gibi, çalışmada kullanılan yöntemler ve çalışmanın yapıldığı bölgelere de bağlı olabilir (Tablo I).

Ülkemizde ne yazık ki çoğu mikobakteriyoloji laboratuvarında ikinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık testi yapılamamakta ve bu yüzden ikinci basamak anti-TB ilaçların direnç durumunu gösteren yeterince veriye ulaşılamamaktadır. Özkütük ve arkadaşları<sup>4</sup>, Ege Bölgesinde izole edilen 40 ÇİD-TB basiliinin BACTEC 460 TB radyometrik yarı otomatize

**Tablo 1. Bazı Ulusal Çalışmalarda Saptanan ÇİD-TB Oranları**

|               | Tahaoğlu<br>ve ark. <sup>29</sup> |      | Kartaloğlu<br>ve ark. <sup>30</sup> |  | Kılıçaslan<br>ve ark. <sup>31</sup> |      | Durmaz<br>ve ark. <sup>32</sup> |  | Baylan<br>ve ark. <sup>2</sup> |  |
|---------------|-----------------------------------|------|-------------------------------------|--|-------------------------------------|------|---------------------------------|--|--------------------------------|--|
| İlaç direnci  | PİD                               | SİD  | PİD                                 |  | PİD                                 | SİD  | PİD                             |  | PİD                            |  |
| Yıllar        | 1992                              |      | 1999                                |  | 1999                                |      | 2000                            |  | 2002-2003                      |  |
| Yöntemler     | LJ                                |      | B460                                |  | LJ                                  |      | B460                            |  | B460                           |  |
| İzolat sayısı | 785                               | 260  | 365                                 |  | 1046                                | 324  | 88                              |  | 151                            |  |
| ÇİD-TB (%)    | 11.4                              | 21.5 | 2.7                                 |  | 3.1                                 | 18.5 | 2.3                             |  | 2.6                            |  |

ÇİD-TB: Çok ilaca dirençli tüberküloz, PİD: Primer ilaç direnci, SİD: Sekonder ilaç direnci, LJ: Löwenstein-Jensen besiyerinde agar proporsiyon yöntemi, B460: BACTEC 460 tüberküloz yöntemi.

kültür sistemi ile ikinci basamak anti-TB ilaçlardan kapreomisin [final ilaç konsantrasyonu (FK): 1.25 µg/ml], etiyonamid (FK: 1.25 µg/ml), kanamisin (FK: 5 µg/ml), amikasin (FK: 1 µg/ml), klofazimin (FK: 0.5 µg/ml) ve ofloksasinin (FK: 2 µg/ml) direnç durumlarını araştırmışlardır. Çalışmada, etiyonamide %37.5, kapreomisine %25, kanamisin, amikasin ve ofloksasine %5 ve klofazimine %2.5 oranlarında direnç saptamışlar; bir suşun (%2.5) YİD-TB basili olduğunu belirtmişlerdir<sup>4</sup>. Yazarlar çalışma sonucunda, Ege bölgesinde etiyonamid ve kapreomisine direnç oranlarının yüksekliğinin ÇİD-TB'li hastaların tedavisinde sorun yaratabileceğini ve YİD-TB'nin şu anda Ege bölgesinde sorun oluşturmadığını ileri sürmüşlerdir<sup>4</sup>.

Kayalı ve arkadaşları<sup>5</sup>, YİD-TB tanısının henüz yapılmadığı Ağustos 2002-Ağustos 2003 tarihleri arasında, ülkemizin değişik bölgelerinde izole edilmiş 50 ÇİD-TB suşunun yedi ikinci basamak anti-TB ilaca olan duyarlılıklarını Löwenstein-Jensen besiyerini kullanarak indirekt proporsiyon yöntemiyle araştırmışlardır. Bu çalışmada, direnç oranlarının etiyonamid için %22, sikloserin için %8, kanamisin ve para-aminosalisilik asit (PAS) için %6, ofloksasin için %4, tiasetazon için %2 olduğu ve izolatların hiçbirisinin kapreomisine dirençli olmadığı belirtilmiştir. ÇİD olan dört suşun üçünde iki ilaca birden (biri sikloserin, diğeri etiyonamid ya da PAS), birinde ise üç ilaca birden (PAS, ofloksasin ve tiasetazon) direnç saptanmış, YİD-TB suşu tespit edilmemiştir<sup>5</sup>.

### **Tüm İlaçlara Dirençli Tüberküloz Olguları**

Migliori ve arkadaşları<sup>12</sup>, İtalya'da ilk defa 2007 yılında tüm anti-TB ilaçlara dirençli iki TB olgusu sunmuşlardır. Olguların her ikisi de İtalya'da doğmuş, orta sınıf ailelere mensup genç kadınlardır. Her ikisi de, tanılarını ve başlangıç tedavilerini TB konusunda özelleşmemiş sağlık kuruluşlarından almışlardır. Bu hastalara, Sondalo'daki referans hastaneye ÇİD-TB tanılarıyla çok ağır klinik tablolarda (genişlemiş bilateral kaviterler) gitmeden önce başvurdukları sağlık kuruluşlarında üç farklı tedavi protokolü uygulanmıştır. İkisi de 2003 yılında, 50 yaşından önce, bakteriyolojik iyileşme sağlanamadan, uzun dönem uygun tüm anti-TB ilaçlar verilmesine rağmen kaybedilmiştir<sup>12</sup>. Bu olgular ayrıntılı olarak irdelendiğinde; birinci olgunun TB basiliini daha önceden ÇİD-TB olduğu bilinen annesinden aldığı ve kendisinin de sonrasında hastalığı kızına bulaştırdığı izlenmektedir. Bu

olgunun kızı, 14 yaşında iken lokalize TB formu (pre-klinik evre) tanısı almış; lezyonun cerrahi girişimle çıkarılması ve üç yıllık anti-TB tedavinin ardından iyileşmiştir. Birinci olgu, toplam 422 gün boyunca üç farklı hastaneye kabul edilmiş ve değişik zamanlarda olmak üzere; (a) birinci basamak anti-TB ilaçlar (SM, RIF, INH, etambutol, pirazinamid), (b) ikinci basamak anti-TB ilaçlar (florokinolonlar, etiyonamid, amikasin, PAS, kapreomisin, kanamisin, sikloserin) ve (c) ek ilaçlar (rifabutin, klofazimin, dapson, klaritromisin, tiasetazon) olmak üzere farklı tedaviler almıştır. Referans hastanede uygulanan üçüncü tedavi protokolüne, ölüme kadar olan 94 aylık süreçte devam edilmiştir. Birinci olgu, başlangıçta yanlış yönlendirilmiş ve referans hastaneye zaten mevcut anti-TB ilaçların çoğuna dirençli olduğu dönemde başvurmuştur. Antibiyotik duyarlılık testleri, yukarıda bahsedilen ilaçlardan dapson, klaritromisin ve tiasetazon hariç hepsine uygulanmış ve TB basili, test edilen tüm anti-TB ilaçlara dirençli bulunmuştur<sup>12</sup>. Migliori ve arkadaşlarının<sup>12</sup> bildirdikleri ikinci olgu, toplam 625 gün boyunca iki farklı hastaneye kabul edilmiş ve bu hastanelerde değişik zamanlarda birinci olguya verilen anti-TB ilaçların aynısı uygulanmıştır. Referans hastanede uygulanan son tedavi protokolüne, ölüme kadar geçen 60 aylık süreçte devam edilmiştir. İkinci olgu, anti-TB etkinliği bilinen tüm ilaçlara, birinci olgudaki gibi dirençli bulunmuştur. İkinci olgunun da referans hastaneye başvurmadan önceki yönlendirilmesinin iyi olmadığı, ayrıca hastanın uygulanan antibiyotik tedavisine uyum konusunda hassas davranmadığı anlaşılmıştır<sup>12</sup>.

Her iki olguda da anti-TB duyarlılık testleri, yeni anti-TB ilaçlara zaman içinde direnç kazanıldığını göstermiştir. Test edilecek anti-TB ilaçlara ait standardizasyonun ve kılavuzların yokluğu, ilaçların klinik pratikteki kısıtlı etkinliği, başka bir anti-lepra ilacı olan klofazimine direncin kanıtlanması, tiasetazonun bilinen yan etkileri, duyarlılık testi için gereken malzeme eksikliği gibi nedenlerle birkaç ilacın ikinci olguda test edilememesi, var olan tüm YİD ve TİD-TB olgularının tanımlanmasında neden hala zorluk çekildiğini açıklamaktadır. Diğer Avrupa ülkelerinde olduğu gibi İtalya’da da YİD ve TİD-TB’yi tanımlamak için gerekli olan tüm ikinci basamak anti-TB ilaçlara duyarlılık testi yapabilecek donanımda yeterli sayıda laboratuvar yoktur. Ayrıca, bazı ikinci basamak anti-TB ilaçlar için uygulanan in vitro duyarlılık testleri, halen güvenilir kabul edilmemektedir<sup>12</sup>.

ABD’de saptanan ilk TİD-TB olgusu ise, bu ülkeye eğitim amacıyla gelen 19 yaşında ki Peru’lu bir öğrencidir. ABD’yi her yıl yaklaşık 60 milyon kişi ziyaret etmekte ve bunların çoğu ziyaret öncesi TB açısından taranmamakta; TB taraması, sadece mülteciler ve göçmenlere uygulanmaktadır. Kuru öksürük, ateş, göğüs ağrısı ve hemoptizi şikayetleri ile TİD-TB tanısı konulan ABD’deki bu ilk olgunun uzun süren ancak başarıyla sonuçlanan bir tedavisi, ABD için yaklaşık 500.000 dolara mal olmuştur<sup>6</sup>.

## TANI

TB’nin tanısı kolaydır; ancak ÇİD-TB’nin tanısı, ne yazık ki dünyanın pek çok yerinde mevcut olmayan güvenilir ve pahalı kültür yöntemleri ile duyarlılık testlerine dayanmaktadır<sup>1</sup>. ÇİD-TB için yüksek riskli olgular; standart anti-TB tedavinin üçüncü ayında ARB yayma pozitifliği devam edenler, anti-TB tedaviye rağmen hastalığı klinik ve radyolojik olarak progresyon gösterenler, ÇİD-TB hastaları ile temas öyküsü olanlar, relaps gelişen

ve tedaviyi tamamlamayan olgular, hastane personeli, HIV pozitif olgular, ÇİD-TB oranları yüksek olan toplumlarda yaşayanlar ve malabsorbsiyon gibi ko-morbid hastalıkları olan olgulardır. Kaynakları sınırlı olan ülkelerde duyarlılık testlerinin ancak ÇİD-TB riski yüksek olan seçilmiş hastalarda yapılması önerilmektedir<sup>33</sup>.

Raviglione'nin beyanatına göre; "İlaça dirençli TB olgularının saptanmasını basitleştirmek için dünyanın acilen yeni, güvenilir ve düşük maliyetli tanı araçlarına ihtiyacı vardır. Diğer alanlarda hızla gelişen bilimsel ilerlemelere rağmen, dünyanın pek çok yerinde TB hastaları için sadece konvansiyonel mikroskopik inceleme imkânı mevcuttur. Bu yöntem, tekrarlayan testleri gerektirmekte, olguları kaçırabilmekte ve sadece balgam incelemesiyle tespit edilemeyecek çoğu HIV ko-enfeksiyonlu hasta için yeterli olamamaktadır"<sup>1</sup>. TB basillerinin birinci ve ikinci basamak anti-TB ilaçlara karşı direncinin hızlı olarak saptanması, TB kontrol programlarının başlıca hedefidir<sup>3</sup>. İlaça dirençli TB'nin doğru ve hızlı bir şekilde tanısı ve etkin tedavisinde planlanan uygulamalar, ikinci basamak anti-TB ilaç duyarlılığı için uluslararası standartların, yeni anti-TB ilaç rejimlerinin ve daha iyi tanısal testlerin geliştirilmesini kapsayacak şekilde genişletilmelidir. DSÖ'nün "TB'yi Durdur" Bölümü ile "Yeni Tanısallar Vakfı [Foundation for New Diagnostics (FIND)]", dünyanın en çok etkilenen bölümü olan Güney Afrika ülkelerinde hızlı kültür teknolojilerinin, yeni hızlı anti-TB ilaç direnç tanı testlerinin ve projelerinin uygulamaya konulacağı işbirliği planlarını yeni duyurmuşlardır. Bu çalışma, anti-TB ilaç direncinin kanıtlanması için gereken üç aya kadar uzayabilen dönemi, sadece iki haftaya indirebilecek ve böylece anti-TB tedaviye başlama süresini kısaltabilecektir<sup>1</sup>.

ÇİD ve YİD-TB tanısının konulabilmesi, hastadan izole edilen TB basilinin birinci basamak (INH ve RIF) ve ikinci basamak (florokinolon ve parenteral uygulanan) anti-TB ilaçlara karşı direncinin ortaya konması ile mümkündür<sup>8</sup>. İkinci basamak anti-TB ilaçlar için kullanılan mevcut duyarlılık testlerinin uygulanması zor ve pahalı olup aynı zamanda tam olarak standardize edilmemişlerdir. INH ve RIF duyarlılık testlerine göre tekrarlanabilirlikleri daha azdır ve daha iyi yöntemlere ihtiyaç vardır<sup>4,34</sup>. DSÖ, duyarlılık test sonuçlarının güvenilir olabilmesi için ikinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık test yöntemlerinin, birinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık testlerinde deneyimi olan laboratuvarlar tarafından yapılmasını önermektedir<sup>9</sup>. Amerikan Toraks Derneği ise ikinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık testlerinin sadece referans laboratuvarlar tarafından yapılması gerektiğini belirtmektedir<sup>35</sup>. Anti-TB ilaç duyarlılık testlerinin internal kalite kontrolünde, test edilen tüm anti-TB ilaçlara duyarlı olan *M.tuberculosis* H37Rv suşu (ATCC 27294) kullanılabilir.

Konvansiyonel kültür temelli duyarlılık test yöntemleri, genellikle katı kültür ortamında mikobakterilerin üremesini gerektirmektedir. Anti-TB ilaç duyarlılık testinde altın standart, agar proporsiyon yöntemidir. Ancak bu yöntemin uzun sürede sonuç vermesi, hastaların uygun tedaviyi almalarında gecikmelere neden olmaktadır<sup>7,8</sup>. İkinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık yöntemlerinde test sonuçlarının elde edilebilme süresi hesaplandığında, klinik örneğin laboratuvara gelmesinden ikinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık test sonuçlarının çıkmasına kadar geçen sürenin 11-16 hafta arasında değiştiği görülmektedir. Bu sürenin üç-dört haftasını kültür, dört-altı haftasını birinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık testleri ve son

dört-altı haftasını ise ikinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık testleri almaktadır<sup>9</sup>. Bu sürenin kısaltılabilmesi amacıyla mikobakterilerin hızlı tanısında sıvı besiyerlerinin kullanıldığı radyometrik, florometrik ve kolorimetrik yöntemler kullanılmaktadır<sup>8</sup>. Sıvı besiyerlerinde yapılan duyarlılık testleri, birinci basamak anti-TB ilaçlar için daha güvenilir ve daha hızlıdır<sup>7</sup>.

Anti-TB ilaçlara direnç tiplerinden sorumlu, TB genomunda özgül genetik mutasyonların saptanmasında, kültür yöntemlerinden daha hızlı sonuç veren moleküler genotipik yöntemlerden faydalanılmaktadır<sup>7,8</sup>. Moleküler testleri kullanmanın avantajı, sonuçların saatler içinde elde edilebilmesidir. TB basiliinin *rpoB* genindeki mutasyonlar, RIF direncinin %95'inden daha fazlasından sorumludur. Ek olarak, tek başına RIF direnci nadir olduğundan bu mutasyonların tanımlanması, ÇİD-TB'nin tanımlanmasını iyi bir şekilde yansıtmaktadır<sup>7</sup>.

RIF direncinde "line-probe" testinin, hem kültürden izole edilen suşlar ile, hem de ARB pozitif solunum yolu örnekleri ile direkt olarak çalışıldığında oldukça duyarlı ( $\geq$  %97) ve özgül ( $\geq$  %98) olduğu saptanmıştır. Bu testin ticari kitlerinin bulunmasına rağmen ABD'de kullanımı için henüz onay alınamamıştır. "Line-probe" testlerinden biri olan MTBDRplus (Hain Lifescience, GmbH, Nehren, Almanya), aynı zamanda INH direncini de %84 duyarlılık ve %99 özgülük ile test edebilmektedir<sup>7</sup>.

TB basillerinin genlerinde, diğer birinci ve ikinci basamak anti-TB ilaç direncine yol açan birçok mutasyon tanımlanmış olmasına rağmen, bunlar konvansiyonel yöntemlerle bulunmuş tüm anti-TB ilaç dirençlerinden sorumlu değildir. Bu durum, anti-TB ilaç direncinde rol oynayan genetik mutasyonların tümünün halen saptanamamış olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bilinen mutasyonların çoğunu saptayacak standardize edilmiş moleküler testler henüz geliştirilememiştir<sup>7</sup>.

## SONUÇ

Tüberkülozun endemik olarak görüldüğü ülkemizde, anti-TB ilaçlara direnç sorunu giderek daha büyük bir önem kazanmaktadır. İkinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık testlerinin ülkemizdeki çoğu mikobakteri laboratuvarında yapılmaması, belki de YİD-TB'nin gerçek sıklığını saklı tutmaktadır. Dünyanın pek çok yerinde YİD-TB'nin ortaya çıkması ve YİD-TB oranının yüksek olduğu ülkelere artan ve kolaylaşan seyahat imkanı, TB kontrolüne yeterince bütçenin ayrılmaması, doğrudan gözetimli tedavi sisteminin tüm bölgelerimizde yaygın bir şekilde uygulanamaması ve çoğu hastanemizde ÇİD-TB tedavisinde deneyimli merkezlerin bulunmaması, ülkemizde YİD-TB görülme riskini artırmaktadır. Dolayısıyla eski hastalığın yeni yüzlerine karşı gereken önlemleri alarak, sürekli dikkatli ve hazır olma zorunluluğu doğmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Jain A, Dixit P. Multidrug-resistant to extensively drug resistant tuberculosis: what is next? J Biosci 2008; 33(4): 605-16.
2. Baylan O, Albay A, Kisa O, Tekbas OF, Deniz O. Detection of primary drug resistance rates of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains isolated between 2002-2003 years and comparison with the data of 1998-2001 period. Mikrobiyol Bul 2005; 39(2): 153-60.

3. Palomino JC, Leao SC, Ritacco V (eds). Tuberculosis 2007 from Basic Science to Patient Care. 1<sup>st</sup> ed. Available from: [www.TuberculosisTextbook.com](http://www.TuberculosisTextbook.com)
4. Ozkutuk N, Surucuoglu S, Gazi H, Coskun M, Ozkutuk A, Ozbakkaloglu B. Second-line drug susceptibilities of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Aegean region-Turkey. *Turk J Med Sci* 2008; 38(3): 245-50.
5. Kayali R, Coplu N, Ceyhan I, Ocak F, Citil BE, Esen B. The rates of resistance to second-line drugs in multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Mikrobiyol Bul* 2006; 40(1-2): 1-7.
6. <http://www.zeenews.com/news590601.html>
7. LoBue P. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(2): 167-73.
8. Furin J. The clinical management of drug-resistant tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(3): 212-7.
9. World Health Organization. Guidelines for drug susceptibility testing for second-line antituberculosis drugs for DOTS-plus. Publication No. WHO/CDS/TB/2001.288. WHO, 2001. Geneva, Switzerland.
10. Özkar Ş. Yaygın ilaç dirençli tüberküloz (YİD-TB). *Solunum Hastalıkları* 2007; 18(2): 88-92.
11. Tansel Ö, Yüksel P, Kuloğlu F, Akata F. Çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının sekonder antitüberküloz ilaçlara duyarlılık sonuçları. *İnfeksiyon Derg* 2003; 17(3): 307-11.
12. Migliori GB, De Iaco G, Besozzi G, Centis R, Cirillo DM. First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. *Euro Surveill* 2007; 12(5): E070517.1.
13. [http://www.who.int/tb/YID/taskforcereport\\_oct06.pdf](http://www.who.int/tb/YID/taskforcereport_oct06.pdf)
14. Shah NS, Wright A, Bai GH, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(3): 380-7.
15. World Health Organization Global Tuberculosis Control 2008: Surveillance, Planning, Financing. Publication No. WHO/HTM/TB/2008.393. WHO, 2008. Geneva, Switzerland.
16. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368(9547): 1575-80.
17. Mlambo CK, Warren RM, Poswa X, Victor TC, Duse AG, Marais E. Genotypic diversity of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(1): 99-104.
18. Pillay M, Sturm AW. Evolution of the extensively drug-resistant F15/LAM4/KZN strain of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu-Natal, South Africa. *Clin Infect Dis* 2007; 45(11): 1409-14.
19. [http://www.who.int/tb/challenges/xdr/xdr\\_map\\_sep09.pdf](http://www.who.int/tb/challenges/xdr/xdr_map_sep09.pdf)
20. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008; 359(6): 563-74.
21. Migliori GB, Ortmann J, Girardi E, et al; SMIRA/TBNET Study Group. Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(5): 780-2.
22. Bouvet E. Multidrug resistant tuberculosis: what is the risk in France? *Rev Prat* 2007; 57(13): 1405-8.
23. Masjedi MR, Farnia P, Sorooch S, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis: 2 years of surveillance in Iran. *Clin Infect Dis* 2006; 43(7): 841-7.
24. Kam KM, Yip CW. Surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* susceptibility to second-line drugs in Hong Kong, 1995-2002, after the implementation of DOTS-plus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(6): 760-6.
25. Mondal R, Jain A. Extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, India. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(9): 1429-31.
26. Thomas A, Ramachandran R, Rehaman F, et al. Management of multidrug resistance tuberculosis in the field: Tuberculosis Research Centre experience. *Indian J Tuberc* 2007; 54(3): 117-24.
27. Kwon YS, Kim YH, Suh GY, et al. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47(4): 496-502.
28. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'de Verem Savaşı 2009 Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, 24 Mart 2009, Ankara.
29. 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.
30. Kartaloglu Z, Bozkanat E, Ozturkeri H, Okutan O, Ilvan A. Primary antituberculosis drug resistance at Turkish military chest diseases hospital in Istanbul. *Med Princ Pract* 2002; 11(4): 202-5.

31. Kilicaslan Z, Albal H, Kiyan E, Aydemir N, Seber E. Drug resistance in pulmonary tuberculosis in Istanbul. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(10): 763-4.
32. 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.
33. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Publication No. WHO/HTM/TB/2006.361. WHO, 2006. Geneva, Switzerland.
34. Heifets LB, Cangelosi GA. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*: a neglected problem at the turn of the century. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(7): 564-81.
35. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4): 603-62.