

# Çok İlaç Dirençli Tüberküloz Hastalarında Saptanan Etionamid Direncinin Klinik Önemi

## The Clinical Importance of Ethionamide Resistance in Multidrug-Resistant Tuberculous Patients

Nurçin Çimen Özışık<sup>1</sup>, Zeliha Arslan<sup>2</sup>, Attila Saygı<sup>1</sup>, Kerem Ocak<sup>3</sup>, Zeynep Özlen Tümer<sup>1</sup>, Melahat Kurutepe<sup>1</sup>, Funda Babacan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Süreyyaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

<sup>3</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Daha önce ikinci seçenек ilaç kullanmamış Çok İlaç Dirençli (ÇİD) Tüberküloz (TB) hastalarındaki etionamid direncini, direncin basil negatifleşme süresine etkisini araştırdığımız bu çalışmada, Ağustos 2004-Mayıs 2005'te Heybeliada, Süreyyaşa ve Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastaneleri'nde tedavi gören 50 ÇİD olgusuna izoniazid (H), rifampisin (R), ethambutol (E), streptomisin (S) ve etionamide(Ethio) duyarlılık testi yapıldı. Etionamide duyarlılık indirekt radyometrik ve agar proporsiyon yöntemlerinin her ikisiyle de çalışıldı. En az H+R dirençli 50 olgunun 11'i (%22) BACTEC yöntemi ile etionamide karşı da dirençli bulundu. 11 olgunun %27.3'ü (3 olgu) yeni, %72.7'si (8 olgu) eski olguydu. 18 yeni olgunun %16.6'sı (3 olgu), 32 eski olgunun %25'i (8 olgu) etionamid dirençliydi. Etionamid dirençli olguların negatifleşme süresi ortalama 75.18 gün, duyarlı olgularınki ise 50.03 gündü ( $p<0.05$ ). Balgam konversiyonunda olası etkili parametreler incelendi. Homojen iki grup olan etionamid dirençli ve duyarlı olgular karşılaştırıldığında etionamid direnci yanında radyolojik yaygınlık ve ileri yaşın negatifleşme zamanını uzattığı, diğer parametrelerin etkisiz kaldığı saptandı. Çalışmamız sonucunda bulunan %22 oranındaki etionamid direncinin balgam konversiyonunda gecikmeye yol açtığı, ÇİD TB hastalarına tedavi başlanmadan önce diğer ikinci seçenек ilaçlar gibi etionamid duyarlılığının da araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar sözcükler:** Çok ilaç dirençli tüberküloz, ilaç direnci, balgam

Geliş tarihi: 09.02.2007

Kabul tarihi: 28.06.2007

### ABSTRACT

We evaluated the presence of Ethionamide (Ethio) resistance and its effect on the time of sputum smear negativity in multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) patients who had not been given any second line drugs previously. Drug sensitivity tests to isoniazid, rifampicine, ethambutol, streptomycine, and ethionamide were performed on the sputum of 50 patients treated in Heybeliada, Süreyyaşa, and Yedikule Hospitals between August 2004 - May 2005. Both indirect agar proportion and BACTEC methods were used to determine Ethio sensitivity. Eleven (22%) of patients who were least resistant to isoniacide and rifampicine were found to be resistant to Ethio with the BACTEC method. Of these 11 cases, 3 (27.3%) were new patients and 8 (72.7%) were having re-treatment. 16.6% (3 cases) of 18 new patients were resistant to Ethio, while the resistance ratio was 25% (8 cases) for the 32 re-treatment patients. Mean sputum smear negativity was 75.18 days for Ethio resistant cases and 50.03 days for Ethio sensitive cases ( $p<0.05$ ). Other parameters with a potential effect on sputum conversion time were also examined. Both Ethio resistant and sensitive groups were homogeneous for these factors. We found that not only Ethio resistance but also age and radiologically advanced disease were parameters affecting sputum conversion time adversely. Ethio resistance was 22% in our MDR-TB cases.

**Key words:** Multidrug-resistant tuberculosis, drug resistance, sputum

Received: 09.02.2007

Accepted: 28.06.2007

### GİRİŞ

Çok İlaç Dirençli Tüberküloz (ÇİD; multi drug-resistant: MDR TB) terimi en az izoniazid (H) ve rifampisin (R)'e karşı direncin tespit edildiği vakaları tanımlamakta kullanılır. Günümüzde sayıları giderek artan birinci ve ikinci seçenек antitüberküloz ilaçlara dirençli olgular nedeniyle ilaç duyar-

lılık testlerine duyulan ihtiyaç çoğalmış ve özellikle ilaç direnci oranlarını inceleyen çalışmaların sayısı artmıştır.

Birinci seçenек antitüberküloz ilaçlardan izoniazid, *M. tuberculosis* tarafından oluşturulan, çok sayıda farklı gen kontrolündeki mekanizmalarla bu basile karşı etkisiz hale gelebilmektedir. Söz konusu genlerden biri olan *inhA* lokusundaki mutasyonla izoniazidin yapısal analogu olan etionamide (Ethio) karşı da direnç meydana gelmektedir [1]. Yapılan bazı çalışmalarda birinci seçenек antitüberküloz

Yazışma Adresi: Dr. Nurçin Çimen Özışık, Bulanık Devlet Hastanesi, Bulanık, Muş, Türkiye, Tel.: +90 436 311 43 81 E-posta: nurcimen@hotmail.com

ilaçlara dirençli suşlarda etionamid (protionamid) direnç oranı %24 ile %65.6 arasında bildirilmektedir [2-5]. Etionamid ülkemizde ÇİD TB tedavisinde kullanılmakta ve diğer ikinci seçenek ilaçlarda olduğu gibi hastanın özgeçmişinde bu ilacın kullanımı yoksa duyarlılık testi istenmemektedir.

Bu çalışmanın amacı daha önce ikinci seçenek ilaç kullanılmamış ÇİD TB hastalarından alınan örneklerde in vitro olarak saptanan Ethio direncinin klinik önemini ve basil negatifleşme süresini etkileyen diğer parametrelerle birlikte bu süre üzerine olası etkisini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Heybeliada, Süreyyapaşa ve Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastaneleri'nde ÇİD akciğer tüberkülozu tanısı konularak tedaviye alınan ve takipleri yapılan toplam 50 olgu alınmıştır. Heybeliada ve Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları'nda takip ve tedavileri süren 40 olgunun örnekleri Ağustos 2004-Mayıs 2005 dönemine, Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nden alınan 10 hastanın örnekleri Nisan 2002-Temmuz 2005 dönemine aittir. Hastaların takiplerinin yapıldığı bu üç hastanenin mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderilen 50 balgam örneğinden Löwenstein-Jensen besiyerinde üretilerek izole edilen suşlar incelenmiştir. Suşlar daha sonra Marmara Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na uygun koşullarda taşınmıştır. Standardizasyon sağlanması amacıyla suşların tamamına indirekt radyometrik proporsiyon (BACTEC) yöntemi kullanılarak 4 birinci seçenek ilaç (H, R, E, S) için duyarlılık testi yapılmıştır. En az H ve R direnci saptanan 50 suşta ayrıca Ethio direnci de aranmıştır. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınan 10 hastanın örneklerinde sadece indirekt radyometrik proporsiyon yöntemi kullanılarak etionamide karşı duyarlılık testi yapılabilmemiş, diğer 40 suştaki Ethio direnci indirekt radyometrik proporsiyon ve agar proporsiyon yöntemlerinin her ikisi ile saptanmıştır. Suşlar öncelikle koloni morfolojileri ve üreme özelliklerine göre incelenmiş ve tüm suşlara Niasin birikim testi yapılmıştır. Kalite kontrol amacıyla Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü'nden sağlanan *M.tuberculosis H37Rv* standart suşu (RSKK 598) kullanılmıştır. Kullanılan katı ve sıvı besiyerleri National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerileri doğrultusunda hazırlanmıştır. Radyometrik proporsiyon yöntemi ile suşların H, R, S, E ve Ethio için duyarlılıkları saptanmıştır. Ek olarak Ethio için agar proporsiyon yöntemi ile de ilaç duyarlılık testi yapılmıştır. Çalışmaya alınan tüm suşların antibiyotik duyarlılık testleri iki kere çalışılmıştır.

### Çalışmaya alınma kriterleri

İlgili üç göğüs hastalıkları merkezinde ikinci seçenek ilaçlarla tedavileri düzenlenen ve takipleri devam eden

hastaların dosyaları klinik şeflerinin ve etik kurulun onayı alınarak incelenmiştir. Daha önce antitüberküloz ilaç kullanıp kullanmadığı, kullandı ise tedaviye uyum durumu bilinen, önceden ikinci seçenek antitüberküloz ilaçlardan hiçbirini kullanmamış ve ilaç duyarlılık testinde en az H ve R direnci saptanmış hastalar seçilmiştir. Bu hastaların dosyalarında demografik bilgilerin, sigara-alkol-uyuşturucu kullanım hikayesi, ek hastalık varlığına ilişkin bilgilerin tam olması, hastalara başlanan ikinci seçenek tedavi rejimi, oluşan ilaç yan etkileri ve bu etkiler nedeni ile tedavi rejimindeki değişikliklere ilişkin kayıtların bulunması şartı aranmıştır. Balgam teksif ve/veya kültür Aside Rezistan Bakteri (ARB) negatifleşme zamanı, tedavide cerrahinin uygulanıp uygulanmadığına ve hastaların akıbetine dair verilerin tam olduğu hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan 50 hasta iki gruba (yeni ve eski olgular) ayrılmıştır. Bilindiği gibi Dünya Sağlık Örgütü klavuzuna göre yeni olgulardaki direnç (primer direnç); daha önce TB ilacı kullanmamış ya da bir aydan kısa süre kullanmış hastada görülen direnç şeklinde tanımlanmaktadır [6,7]. Ancak ülkemizde hastaların genellikle daha önce kullandıkları ilaçları bilmemesi, hatırlamaması, saklamaması, nonspesifik infeksiyonların tedavisinde spesifik ve nonspesifik ilaçların birlikte kullanılması gibi nedenlerle başlangıçta dirençle karşılaşmaktadır, bu dirence primer direnç yerine başlangıç direnci demek daha uygun görünmektedir [8]. Biz bu çalışmadaki yeni olguları; ilk kez TB hastalığı geçiren ve tedavilerinin başlangıç aşamasında, 1. veya 2. ayında vermiş oldukları balgam örneğinde iki ayrı yöntemle (katı ve sıvı besiyerlerinde) çalışılan duyarlılık testlerinde en az H + R direnci saptanmış hastalar olarak belirledik. Eski olgularımız ise DSÖ tanımlamasına göre eski olgu tanımına giren; daha önce bir veya birden çok kez birinci seçenek ilaçlardan oluşan antitüberküloz tedavi almış olgulardan son hastalıklarında H + R direnci saptanmış olanlarından meydana gelmektedir.

### Çalışma etik kurul onayı

Bu çalışma için Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 06.07.2005 tarihli onayı alınmıştır.

### İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanılmıştır. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testinden yararlanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasın-

da ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Mc Nemar testi ve Kappa istatistiği kullanılmıştır. Menfileşme süresi üzerine olası etkili parametrelerin etkileri regresyon analizi ile değerlendirilmiş B çoklu regresyon modeli ile diğer bağımsız değişkenlerin etkileri sabit tutulup, herhangi bir bağımsız değişkendir bir birimlik artışın bağımlı değişkendir meydana getireceği değişimi hesaplanmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya yaşları 10 ile 64 arasında değişen, 40'ı (%80) erkek, 10'u (%20) kadın olmak üzere, toplam 50 hasta alınmıştır. Hastaların 18'i yeni olgu, 32'si eski olgu olarak değerlendirilmiştir. Birinci seçenek ilaçlara direnç durumu incelendiğinde %20'sinde yalnız H+R, %20'sinde H+R +E, %6'sında H+R +S, %54'ünde H+R +E+S direnç paterni görülmüştür.

En az H ve R direnci mevcut ve daha önce ikinci sıra ilaçlardan hiçbirini kullanmamış olan bu 50 ÇİD TB olgusundan 11'inin (%22) BACTEC yöntemi ile Ethio dirençli olduğu tespit edilmiştir. Ethio dirençli 11 olgunun %27.3'ü (3 olgu) yeni, %72.7'si (8 olgu) eskidir.

Çalışmada yer alan 18 yeni olgunun %16.6'sında (3 olgu), 32 eski olgunun %25'inde (8 olgu) oranında etionamid direnci saptanmıştır. Aminoglikozit, sikloserin, PAS, ofloksasin ve protonamid' ten oluşan ilaçlarla tedavi edilen bu hastaların balgam negatifleşme süresi ortalama  $56.04 \pm 31.09$  gün olarak hesaplanmıştır. Etionamid dirençli olguların balgam negatifleşme süresinin, duyarlı olanlara göre anlamlı olarak uzun olduğu tespit edilmiştir (75.18 güne karşılık 50.03 gün).

Çalışmamızda balgam konversiyonunda etkili olması olası; olguların yeni veya eski olması, ek hastalık varlığı, radyolojik yaygınlık ve kavite mevcudiyeti, yaş, sigara kullanımı, çıkarılan ilaç varlığı gibi parametreler de incelenmiştir. Bu parametreler açısından homojen iki grup olan etionamid dirençli ve duyarlı olgularda etionamid direnci varlığı yanında radyolojik yaygınlık ve ileri yaşın negatifleşme zamanına olumsuz katkısı olduğu ancak diğer parametrelerin etkisiz kaldığı saptanmıştır (Tablo I ve II).

Menfileşme süresi üzerine; yaş, etionamid direnci ve radyolojik yaygınlık parametrelerinin etkilerini regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde yaşın etkisi istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunurken ( $p < 0.01$ ); etionamid direnci ve radyolojik yaygınlık parametrelerinin etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). B çoklu regresyon modeline göre diğer bağımsız değişkenlerin etkileri sabit tutulduğunda, yaş, etionamid direnci ve radyolojik yaygınlık gibi bir bağımsız değişkendir bir birimlik artışın menfileşme süresi bağımlı değişkeni üzerinde meydana getireceği değişim hesaplanabilmektedir. Buna göre menfileşme süresini yaşın 0.88 kat, etionamid direncinin 21.12 kat ve radyolojik yaygınlığın ise 24.71 kat artırıcı etkisi olduğu görülmüştür.

Bu makale kaleme alındığı sırada hastalardan 7'si tedavilerini tamamlamış, 1 hasta kür olmuş ve takiplerinde henüz nüks gözlenmemiştir. 3 hasta tedaviyi 6., 7., 10. aylarında iken terk etmiş ancak bu hastalarda balgam kültür menfiliği elde edildiği için hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. 2 hastada tedavi yetmezliği gelişmiştir. 37 hastanın tedavisi halen devam etmektedir.

Tablo I. Etionamid dirençli ve duyarlı olguların karşılaştırılması

		Etionamid Direnci (BACTEC)				Test ist.; p
		Dirençli		Duyarlı		
		n	%	n	%	
Olgu Tanımı	Yeni	3	27.3	15	38.5	$\chi^2:0.466; p:0.495$
	Eski	8	72.7	24	61.5	
Ek Hastalık	Var	2	18.2	4	10.3	$F\chi^2:0.510; p:0.601$
	Yok	9	81.8	35	89.7	
Kavite	Var	10	90.9	34	89.5	$F\chi^2:0.019; p:1.000$
	Yok	1	9.1	4	10.5	
Sigara İçimi	Var	9	81.8	36	92.3	$F\chi^2:1.049; p:0.301$
	Yok	2	18.2	3	7.7	
Radyolojik Yaygınlık	Yaygın	9	81.8	31	79.5	$\chi^2:0.029; p:0.864$
	Sınırlı	2	18.2	8	20.5	
Çıkarılan İlaç Varlığı	Var	3	27.3	7	17.9	$\chi^2:0.466; p:0.495$
	Yok	8	72.7	32	82.1	
		<b>Ort</b>	<b>SS</b>	<b>Ort</b>	<b>SS</b>	
Yaş	39.54	10.91	35.43	13.19	t:0.944; p:0.350	

$\chi^2$ : Ki-kare testi

$F\chi^2$ : Fisher Exact Ki-kare testi

**Tablo II.** Basil negatifleşme süresine olası etkili parametreler açısından karşılaştırma

		Negatifleşme Süresi (gün)		
		Ort	SS	Test ist.; p
Etionamid Duyarlılık Durumu	Dirençli	75.18	47.64	<i>t</i> :2.399; <i>p</i> :0.021*
	Duyarlı	50.03	22.88	
Olgu Tanımı	Yeni	47.50	32.95	<i>t</i> :-1.475; <i>p</i> :0.147
	Eski	61.53	30.53	
Ek Hastalık	Var	63.00	34.29	<i>Z</i> :-0.375; <i>p</i> :0.708
	Yok	55.00	31.86	
Kavite	Var	57.97	32.00	<i>Z</i> :0.849; <i>p</i> :0.396
	Yok	45.40	33.72	
Sigara	Var	56.17	31.99	<i>Z</i> :-0.247; <i>p</i> :0.805
	Yok	55.00	34.86	
Radyoloji	Yaygın	60.89	31.69	<i>Z</i> :-2.507; <i>p</i> :0.012*
	Sınırlı	36.11	25.46	
Çıkarılan İlaç	Var	52.30	24.94	<i>t</i> :-0.416; <i>p</i> :0.680
	Yok	57.08	33.81	
Yaş		<i>r</i>	<i>p</i>	
		0.384	0.001**	

t: Student t testi. Z: Mann Whitney U testi. r: Pearson korelasyon testi  
\* *p*<0.05 düzeyinde anlamlı \*\* *p*<0.01 ileri düzeyde anlamlı

## TARTIŞMA

Bugün dünyada yaklaşık 50 milyon kişinin ÇİD TB ile enfekte olduğu, her yıl ortaya çıkan 10 milyon yeni TB hastasının %3.2' sinin de ÇİD TB olduğu düşünülmektedir. Bu hesaba göre her yıl 300 000 ÇİD TB hastası ortaya çıkmaktadır. Dye ve Williams'ın matematiksel model çalışmasına göre; nüfusunun %30'unun TB basili ile enfekte olduğu bir topluma ÇİD TB girer ve düzgün tedavi edilemezse her 5.3 yılda ÇİD TB insidansı 2 katına, 18.6 yıl sonra 10 katına çıkacaktır [9]. Bu verilerden anlaşılacağı üzere günümüzde tüm dünyada ÇİD TB ciddi bir sorun haline gelmiştir. Yaygınlığı yanında, doğru tanı konulması, tanı için gerekli ilaç duyarlılık testlerinin standardizasyonu sorunu, çok uzun ve toksisitesi fazla olan bir tedavi beraberinde yaşanan hasta uyumu gibi problemler, ayrıca ilaçların temininde devamlılığı sağlama konusunda yaşanan aksaklıklar bu hastalığın tedavisinde büyük zorluklara yol açmaktadır.

Ek olarak son yıllarda sayıları giderek artan şekilde rastlanan birinci ve ikinci seçenek antitüberküloz ilaçlara dirençli olgular ile karşılaşmaktayız. Artık H+R direnci yanında en az bir florokinolon ve bir enjektabl ilaca dirençli olan olguları tanımlamakta kullanılan Yaygın İlaç Direnci (YİD: Extented Drug Resistance: XDR) kavramı ve dünya üzerinde nasıl büyük bir sorun haline geldiği üzerinde durulmaktadır. Dünya sağlık örgütünün Eylül 2006'da yayınlanan raporunda; 1 Ocak 2003 ile 31 Mayıs 2006 arasında tespit edilen veya teşhis konan vakalar hakkında toplanan veriler sonucu ÇİD olduğu bildirilen 1050 vakadan 215'inin (yaklaşık %20'si) YİD olduğuna işaret edilmekte-

dir [10]. YİD TB' nin tüm Avrupa'daki halk sağlığı sistemleri için bir potansiyel risk temsil ettiği, Avrupa Birliği düzeyinde önerilen faaliyetlerin; ÇİD ve ikinci sıra ilaçlara direnç sürveyansının yükseltilmesi, TB kontrolü kalitesinin güçlendirilmesi ve geliştirilmesi, ikinci sıra ilaçların duyarlılık testleri için laboratuvar kapasitesinin geliştirilmesi, yeni tanı yolları ve yeni ilaçlar hakkında uluslararası araştırmaların desteklenmesi, temas izlemi ve profilaksi konularına önem verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Tüm dünyada artan YİD TB oranlarının bir sonucu olarak ikinci sıra ilaçlara karşı duyarlılık testlerine duyulan ihtiyaç çoğalmış, kullanılan laboratuvar yöntemleri gelişmiş ve bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı artmıştır. Türkiye'de çeşitli merkezlerde katı ve sıvı besiyerleri kullanılarak yapılmış Ethio ve diğer ikinci seçenek ilaçlarla direnç oranlarını inceleyen çalışmalar mevcuttur.

Löwenstein-Jensen indirek proporsiyon yöntemi kullanılarak 3 farklı merkezde (Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Atatürk Sanatoryumu, Refik Saydam Tüberküloz Referans Laboratuvarı) sırası ile 32, 100 ve 51 suş incelenmiş ve Etionamid / protionamid direnç oranları sırası ile %65.6, %24, %47 olarak tespit edilmiştir (2,4,5). Bactec ve Agar proporsiyon yöntemlerinin her ikisinin de kullanıldığı İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan çalışmada 75 suş incelenmiş, her iki yöntemle etionamid direnç oranı %29.3 olarak tespit edilirken, agar yöntemi ile bu oran %38.6' ya yükselmiştir [3]. Yurdumuzda yapılan bu çalışmalarda görüldüğü gibi birinci seçenek antitüberküloz ilaçlara dirençli suşlarda etionamid (protionamid) direnç oranı %24 ile %65.6 arasında değişmektedir.

Yurtdışında yapılmış çalışmalara bakıldığında Rusya'dan Toungoussova ve arkadaşlarının BACTEC yöntemi kullanarak yaptığı bir çalışmada Ethio direnci %92.2 oranında bildirilmiştir [11]. Avustralya'dan Kelly ve arkadaşlarının Doğu Timur bölgesindeki çalışmasında 7960 yeni ve 224 eski olgunun sadece 19'unda tedavi başarısızlığı gözlemiş, ulaşılabilen 14'ünü incelediklerinde 9'unun (%64.3) ÇİD olduğunu, ancak bu hastalara ait suşların hiçbirinde ethio direnci saptanmadığını belirtmişlerdir [12]. Yine Kelly ve arkadaşları Endonezya'nın Papua yerleşiminde yaptıkları çalışmada %50 oranında Ethio direnci bildirilmiştir [13]. Etionamid direnci ile ilgili bu derece farklı sonuçlar Ristow ve arkadaşlarının [14] savunduğu gibi direnç genlerindeki ülkeler arası farklılığa bağlanabilir veya ulusal TB kontrol programlarının ne derece iyi uygulandığıyla ilgili bir sonuç olduğu da düşünülebilir.

Günümüzde ikinci seçenek ilaçlara karşı duyarlılığı belirlemede kullanılacak güvenilir yöntemi bulmak amacıyla BACTEC gibi otomatize sıvı besiyeri ile çalışan kültür yöntemlerinin agar proporsiyon gibi katı besiyerli kültür yöntemlerinin karşılaştırmalı olarak kullanıldığı çalışma sayısının artırılması gerektiğinin altı çizilmelidir. Çalışmamızda BACTEC ve agar yöntemleri ile etionamid direnci saptanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Agar yöntemi ile olguların %15'ine dirençli tanısı konulurken BACTEC yöntemi ile olguların %22'sine dirençli tanısı konmuştur. Her iki yöntemin etionamid direnci saptamadaki uyumları Cohen Kappa analizi ile değerlendirilmiş olup aradaki uyumun çok iyi olduğu gözlenmiştir (Kappa: 0.756;  $p: 0.001$ ). Agar yöntemini suşların etionamid direncini saptamada altın standart kabul edilip yapılan hesaplamaya göre BACTEC' in duyarlılığı %100; özgüllüğü %91.18; pozitif kestirim değeri %66.67; negatif kestirim değeri %100 olarak saptanmıştır.

Literatürde etionamid direnci oranları ile ilgili olarak bu gibi çalışmalara ulaşılabılırken in vitro olarak saptanan direncin klinikteki yansımaları araştıran çalışma sayısı diğer ikinci seçenek ilaçlarda olduğu gibi etionamid için de oldukça sınırlıdır. Bu sınırlılık ÇİD hastalarında balgam negativasyonunda etkili parametreleri saptamaya yönelik çalışmalar için de geçerlidir.

Bakteriyolojik konversiyona etkili olabilecek faktörlerin araştırıldığı ilaç direnci saptanmamış TB hastaları ile ilgili ülkemizdeki çalışmalardan Sulu ve arkadaşları 191 yeni akciğer tüberkülozu olgusunu retrospektif olarak incelemiş; ileri yaş, ağır sigara içicisi olmak, kalabalık-kapalı yerde çalışmak, diyabet varlığı ve radyolojik olarak kavite ile bilateral yaygın lezyon varlığının negatif yönde etkin olduğu bulunmuştur [15]. Ataç ve arkadaşları ise yaş, tüberküloz öyküsü, diyabet, kavite varlığı, radyolojik yaygınlık parametreleri içinde sadece diyabet ile yayma negatifleşme süresinin uzaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuşlardır [16].

ÇİD TB hastaları ile ilgili yapılan çalışmalara bakacak olursak: Shin SS ve arkadaşlarının yaptığı 244 olguluk çalışmada

alkol kullanımının tedavi cevabının da kötüleşmeye neden olduğu saptanmış, bu ilişkinin netliğe kavuşabilmesi için alkol kullanımının daha yaygın olduğu bölgelerde daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir [17]. Bizim çalışmamızdaki olgularda alkol kullanımı çok az olduğundan istatistiki değerlendirme yapılamadı. Yoshiyama ve arkadaşları ise ÇİD TB hastalarının tedavisinde diyabetin önemli bir sorun olduğunu yaptıkları çalışma sonucunda vurgulamaktadırlar [18]. Biz çalışmamızda diyabetin ARB negatifleşmesi üzerine olumsuz bir etkisini saptamadık. Fakat olguların tedavilerinin tamamlanması ve uzun süreli takipleri sonucunda daha doğru veriler elde edileceği kanısındayız. H.J. Kim ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise ÇİD TB tedavisinde ek olarak cerrahi tedavi uygulanan hastalardaki balgam konversiyon oranı %80-98 arasında bulunmuştur. Düşük beden kitle indeksi, ofloksasine karşı primer direnç varlığı, rezeksiyon yapılan bölge dışındaki akciğer dokusunda kavite olması gibi etkenleri kötü prognostik faktör olarak belirlemişlerdir [19]. Çalışmamızdaki hastaların 3'üne medikal tedaviye ek olarak cerrahi uygulanmıştır. Üç hastadan sadece birinin tedavi süresi tamamlanmış ve halen nüks gerçekleşmemiştir. Ayrıca bu olgularda cerrahi öncesi balgam ARB'leri negatifleşmişti. Tellioglu ve arkadaşları nüks-ara verip dönen olgularda ve tedavi başarısızlığı-ÇİD olgularda balgam yayma ve kültür konversiyon zamanları ile bunları etkileyebilecek etkenleri belirlemeyi amaçladıkları çalışmada; olguların tedavi öncesi yaş, ek hastalık, kullandığı TB tedavileri, radyolojik özellikleri ile tedavi sonrasında balgam yayma ve kültürlerinin negatifleşme zamanı ve direnç sonuçlarına bakmışlardır. Kaviter hastalık ve destrükte akciğer bulunmasıyla balgam yayma ve kültür konversiyon zamanları arasında ilişki saptanmamıştır. Önceki tedaviye uyum balgam yayma zamanını etkilemezken, kültür konversiyon zamanı anlamlı olarak etkilenmiş bulunmuştur [20]. Bizim çalışmamızda hastaların daha önce aldıkları tedavi sayısına göre bir karşılaştırma yapılmamış olmakla birlikte olguların eski veya yeni oluşu ile balgam negatifleşme süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İn vitro olarak saptanan Ethio direncinin balgam konversiyonu ile ilişkisinin sorgulandığı bir çalışmada literatürde rastlanmamıştır.

Çalışmamızda, in vitro Ethio direncinin olgularda basil negatifleşmesini olumsuz etkilediği sonucuna ulaştık. Balgam konversiyonunda olası etkili; olguların yeni veya eski olması, ek hastalık, radyolojik yaygınlık ve kavite, yaş, sigara, çıkarılan ilaç gibi parametreler incelendi. Bu parametreler açısından homojen iki grup olan Ethio dirençli ve duyarlı olgular karşılaştırıldığında Ethio direnci yanında radyolojik yaygınlık ve ileri yaşın da negatifleşme zamanına olumsuz katkısı olduğu ( $p<0.05$ ), diğer parametrelerin etkisiz kaldığı saptandı ( $p>0.05$ ). Bu iki grup balgam negatifleşme sürelerine göre karşılaştırıldığında dirençli olanların daha geç negatifleştiği sonucu çıkmıştır ( $p<0.05$ ). Ethio dirençli olguların balgam negatifleşme süresi 75.18 gün iken, duyarlı olanların 50.03 gündü. Radyolojik olarak yaygın hastalığı olanların balgamla-

rının negatifleşme süresi ortalama 60.8 gün iken sınırlı hastalıkta 36.1 gün bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Yaş ile negatifleşme süresi arasında pozitif yönde, %38.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Benzer şekilde ilaç direnci olmayan hastalar değerlendirilmiş olmakla birlikte Sulu ve arkadaşlarının çalışmasında da radyolojik yaygınlık ve ileri yaş ile geç bakteriyolojik konversiyon arasında ilişki olduğu bulunmuştur [15].

TB tedavisinde olduğu gibi ÇİD TB tedavisinde de hastaların balgam konversiyonundaki gecikme istenmeyen bir durumdur. Hastanede tedavileri devam eden hastalar için diğer hastalara ve sağlık çalışanlarına bulaşın artması, ayaktan tedavileri yürütülen bazı ÇİD TB hastalarının ise toplumdaki bulaştırıcılıklarının çoğalması balgam konversiyonundaki gecikmenin sonucudur. Dirençli basillerin topluma yayılmasına neden olabileceği olumsuzlukları ortadan kaldırılabilecek önemli faktörlerden biri de tıpkı sigara içimi gibi ikinci sıra ilaçlara dirençli basillerle oluşan hastalığı önceden tespit etmektir. Çalışmamızda balgam konversiyonunda olası etkili; parametreler incelenmiş Ethio direnci yanında radyolojik yaygınlık ve ileri yaşın da negatifleşme zamanına olumsuz katkısı olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak; ÇİD TB olgularında %22 oranında Ethio direncinin de olduğu ve bunun balgam konversiyonunda gecikme şeklinde kliniğe olumsuz yansıdığı tespit etmiş bulunmaktayız. ÇİD tedavisi planlanacak olgularda ikinci sıra ilaçlara duyarlılığın tedavi başlangıcında sorgulanması ya da en azından yapılmış klinik çalışmalarda elde edilen yüksek direnç yüzdelere sahip ilaçların sorgulanması uygun olacaktır. Böylece dirençli olduğu saptanan ilacın yerine alternatifinin konabilmesine olanak tanıyan bazı protokoller oluşturulup ulusal bir ÇİD TB tedavi protokolünden de söz edilebilir. İlaç duyarlılığını değerlendirmek için yapılacak harcama ÇİD TB tedavisinin toplam maliyeti göz önüne alındığında oldukça düşüktür. Bununla birlikte her geçen gün artan ÇİD ve YİD TB vakalarının sayısı orantılı olarak ilaç direnci ve bunun kliniğe yansımalarının irdeleneceği çalışmalara önümüzdeki yıllarda daha çok gereksinim duyulacağı ve tedavilerin bu çalışmalar ışığında yeniden şekilleneceği kanısındayız.

## TEŞEKKÜR

*Bu çalışmanın gerçekleşmesinde Tez Destekleme Fonu kapsamında maddi yardımda bulunan Toraks Derneği İstanbul Şubesi'ne ve çalışmayı desteğe layık bulan denetleme kurulu üyelerine, çalışmanın yürütüldüğü üç göğüs hastalıkları merkezinin (Heybeliada, Süreyyapaşa ve Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastaneleri) ilgili klinik şeflerine teşekkür ederiz.*

## KAYNAKLAR

1. Saniç A. Tüberkülozda Direnç Mekanizmaları. In: 5. Ulusal Mikobakteri Sempozyum Kitabı 2004. 5. Ulusal Mikobakteri Sempozyumu; 9-11 Aralık 2004; İzmir, Türkiye; 2004: 24-35.
2. Seyfikli Z, Ünsal M, Yener Ö ve ark. Protionamid'in Mikobakterium tüberkülozis üzerine in vitro etkisi. Tüberküloz ve Toraks 1993; 41: 245-8.
3. Şatana D, Coğul ilaca dirençli M. tuberculosis kompleksi suşlarının sekonder ilaçlara duyarlılığının BACTEC ve agar proporsiyon yöntemleri ile araştırılması (Tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2002.
4. Oğuz VA, Akbal H, Sarıbaş S ve ark. Edinsel çok ilaca dirençli mycobacterium tuberculosis suşlarının majör ve minör antitüberküloz ilaçlara duyarlılığı. İnfeksiyon Dergisi 2000; 14: 383-6.
5. Kayalı R, Çöplü N, Ceyhan İ ve ark. Çok ilaca dirençli (ÇİD) mycobacterium tuberculosis suşlarının minör ilaçlara direncinin saptanması. 5. Ulusal Mikobakteri Sempozyumu; İzmir, Türkiye; 2004: 226.
6. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S ve ark. Türkiye'de tüberküloz kontrolü için başvuru kitabı. Ankara: Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı; 1999: 19.
7. WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Geneva: World Health Organization, 2000. WHO/CDS/TB/2000/278.
8. Yolsal N, Malat G, Dişçi R ve ark. Türkiye'de tüberküloz ilaçlarına direnç sorununun 1984-1989 ve 1990-1995 yılları için karşılaştırılması: meta-analiz. Klimik Dergisi 1998; 11: 6-9.
9. Dye C, Espinal MA, Watt CJ et al. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. J Infect Dis. 2002; 185: 1197-202.
10. Manissero D, Fernandez de la Hoz K. Extensive drug-resistant TB: a threat for Europe? European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden. Eurosurveillance weekly releases 2006, Volume 11, Issue 9.
11. Toungousova OS, Mariandyshev AO, Bjune G et al. Resistance of multidrug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis from the Archangel oblast, Russia, to second-line anti-tuberculosis drugs. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 202-6.
12. Kelly PM, Lumb R, Pinto A et al. Analysis of Mycobacterium tuberculosis isolates from treatment failure patients living in East Timor. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 81-6.
13. Kelly PM, Ardian M, Waramori G et al. A community-based TB drug susceptibility study in Mimika District, Papua Province, Indonesia. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 167-71.
14. Ristow M, Möhlig M, Rifai M et al. New isoniazid/ethionamide resistance gene mutation and screening for multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains. Lancet 1995; 346: 502-3.
15. Sulu E, Ertugrul M, Selvi A ve ark. Akciğer tüberkülozunda geç bakteriyolojik konversiyona etki eden faktörler. In: Çöplü L, Selçuk T, eds. Toraks Derneği Yayınları 2005. Toraks Derneği 8. Yıllık Kongre; 27 Nisan-1 Mayıs 2005; Antalya, Türkiye; 2005: 193.
16. Ataç G, Sevim T, Güngör G ve ark. Akciğer tüberkülozlu olgularda yaima ve kültür negatifleşme süresini etkileyen faktörler. Toraks Dergisi 2001; 2: 16-20.
17. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY et al. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 402-8.
18. Yoshiyama T, Ogata H, Wada M. Treatment results of multi drug resistant tuberculosis, a hospital based study. Kekkaku 2005;80:687-93
19. Kim HJ, Kang CH, Kim YT et al. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant Tuberculosis. Eur Respir J 2006; 28: 576-80.
20. Tellioglu E, Meral AR, Tüzel Ö ve ark. Nüks-ara verip dönen ve tedavi başarısızlığı-çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarında balgam konversiyon zamanını etkileyen faktörler. Akciğer Arşivi 2005; 6: 106-10.