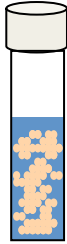


Tüberkülozda İlaç Duyarlılık Testleri

Prof. Dr. Cengiz ÇAVUŞOĞLU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

İlaç duyarlılığı hangi yöntemlerle belirleniyor?

İndirekt yöntem



Kültüre Dayalı Yöntemler

Moleküler Yöntemler

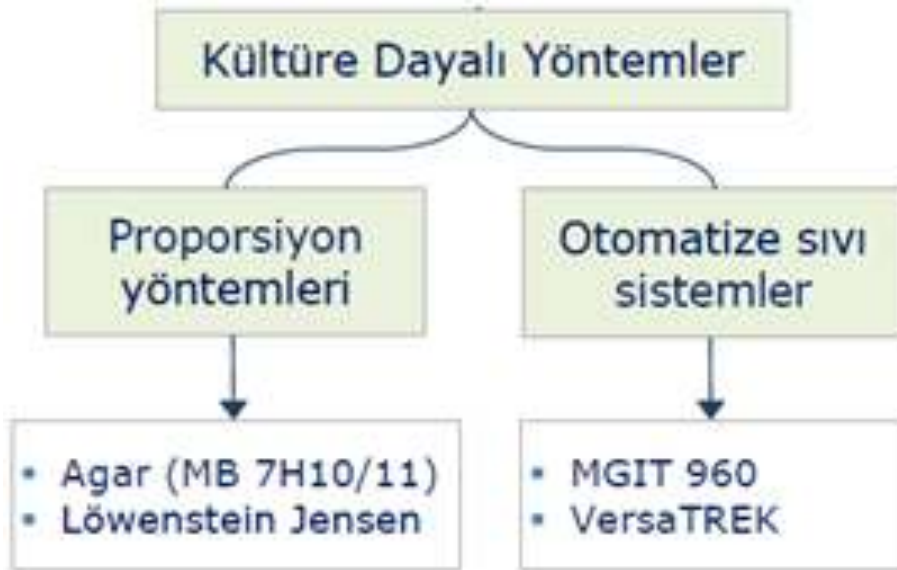
Direkt yöntem



Moleküler Yöntemler

Kültüre Dayalı Yöntemler

- İlaç duyarlılık testleri (İDT)
 - Fenotipik yöntemler



Fenotipik yöntemler

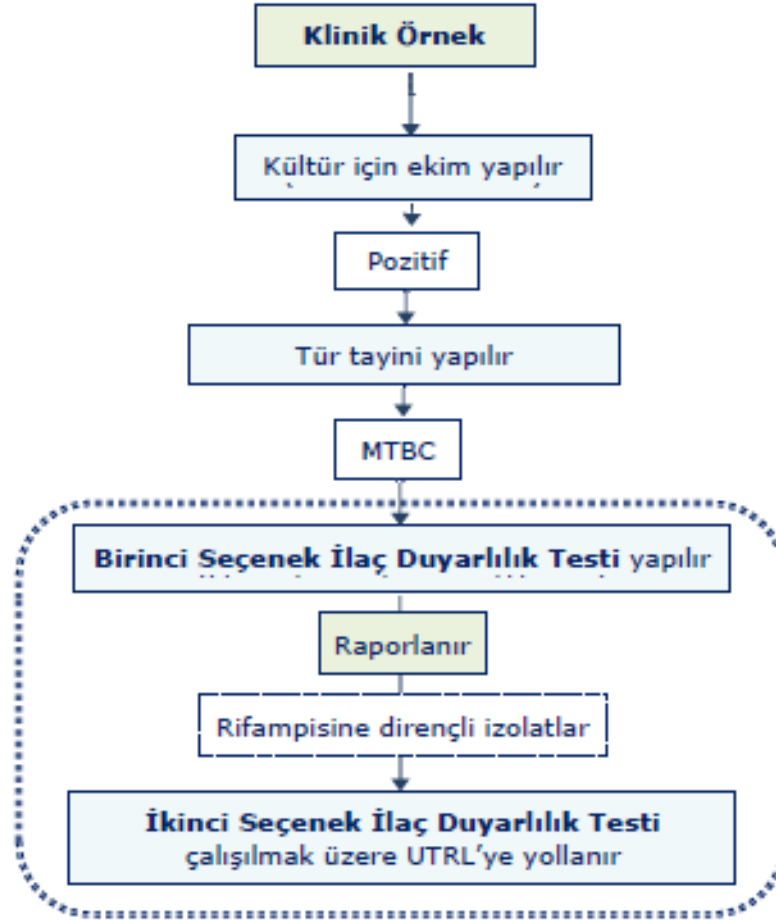
- Kültür temelli yöntemler günümüzde ilaç duyarlılık testlerinde referans yöntemlerdir.
- LJ, 7H10 ve 7H11 agarda proporsiyon yöntemi İDT için referans yöntem olarak önerilmiştir.
 - LJ 4-6 hafta, 7H10 ve 7H11 agar 2-3 hafta
- MGIT, ikinci seçenek anti-TB ilaçlarda İDT için referans yöntem olarak önerilmiştir.
 - 1-2 hafta

TECHNOLOGIES ENDORSED BY WHO

Culture-based technologies

- Culture-based phenotypic DST using 1% critical proportion in LJ,7H10,7H11 and MGIT media.

Algoritma



Sonuçların raporlanması

EĞE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ LABORATUVAR TETKİK SONUÇ RAPORU (TIBBİ MİKROBİYOLOJİ)
 (Laboratuvar Kalite No: 42494)

Hasta Adı Soyadı: [Redacted]
 T.C. Kimlik No: [Redacted]
 Doğum Tarihi / Cinsiyet: [Redacted]
 Testin Adı/Laboratuvar No: [Redacted]
 Rapor Numarası: [Redacted]

MİKROBİYOLOJİK LABORATUVARI Tetkik İsteyen Doç. Dr. MEDİT SEZAL DARŞAN GÖĞÜS HASTALIKLARI SERVİSİ EÜTF BASTANTENİ	Tetkik İstedi Zamanı: 16.08.2018 15:04:09	Numune Alındı Zamanı: 17.08.2018 09:26:12
	Numune Tarih Zamanı (TTC):	Numune Alın Zamanı: 16.08.2018 15:04:09
		Ünvan Üzeri Zamanı: 17.08.2018 14:50:18
SUMMARY BİLGİLERİ	Bağımsız (TTC)	
MİKROBİYOLOJİK İNCELEME	SİNERJİ	
MİKROBİYOLOJİK İNCELEME		
MİKROORGANİZMA	1. Streptococcus bovis	
ANTİBİYOTİK	S: DEYARLI, R: ORTA DEYARLI, R: DİRENÇLİ	
	Antibiyotik Adı	I. Mikozon Çapı
	Amikasin 30 mg/100 ml	S
	Etambutol	S
	Rifampisin	S
	Streptomisin	S
Tibbi Laboratuvar Birimi		
Eklinik Bilgiye Yerleşim		

Doç. Dr. Çağrı ÇAYIROĞLU
Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı

- **Rifampisin** Duyarlı, Dirençli
- **INH 0.1** Duyarlı, Dirençli
- **INH 0.4** Duyarlı, Dirençli
- **Etambutol** Duyarlı, Dirençli
- **Streptomisin** Duyarlı, Dirençli

EĞE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ LABORATUVAR TETKİK SONUÇ RAPORU (TIBBİ MİKROBİYOLOJİ)
 (Laboratuvar Kalite No: 42494)

Hasta Adı Soyadı: [Redacted]
 T.C. Kimlik No: [Redacted]
 Doğum Tarihi / Cinsiyet: [Redacted]
 Testin Adı/Laboratuvar No: [Redacted]
 Rapor Numarası: [Redacted]

MİKROBİYOLOJİK LABORATUVARI Tetkik İsteyen Doç. Dr. FEDA DAĞARÖZÜ GÖĞÜS HASTALIKLARI SERVİSİ EÜTF BASTANTENİ	Tetkik İstedi Zamanı: 16.08.2018 15:04:09	Numune Alındı Zamanı: 16.08.2018 15:04:09
	Numune Tarih Zamanı (TTC):	Numune Alın Zamanı: 16.08.2018 15:04:09
		Ünvan Üzeri Zamanı: 16.08.2018 14:50:18
SUMMARY BİLGİLERİ	Bağımsız (TTC)	
MİKROBİYOLOJİK İNCELEME	SİNERJİ	
MİKROBİYOLOJİK İNCELEME		
MİKROORGANİZMA	1. Streptococcus bovis	
ANTİBİYOTİK	S: DEYARLI, R: ORTA DEYARLI, R: DİRENÇLİ	
	Antibiyotik Adı	I. Mikozon Çapı
	Amikasin 30 mg/100 ml	S
	Etambutol	S
	Rifampisin	S
	Streptomisin	S
Tibbi Laboratuvar Birimi		
Eklinik Bilgiye Yerleşim		

Doç. Dr. Çağrı ÇAYIROĞLU
Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı

Sonuçların raporlanması

- İlaç duyarlılık testi sonuçlarının örnek kabulünden sonra ortalama 30 gün içinde raporlanması önerilir.
- Tüm dirençli sonuçlar tetkiki isteyen birim/hekime ivedilikle bildirilmelidir.
- RİF'e dirençli bulunan sonuçlar İl Halk Sağlığı Müdürlüğüne ivedilikle bildirilmelidir.



INH ve RIF direnci

- **Tek başına RIF direnci olabilir.**
 - Seyrek görülen bir durumdur.
 - RIF direnci olanların %80'ninden fazlasında INH direnci vardır.
 - Direnç mutasyonu olmaksızın tek başına RIF direnci raporlamadan önce tekrar edilmelidir.
- **Tek başına INH direnci olabilir.**
 - Tek başına INH direnci olduğunda standart tedavi başarılı olabilir.
 - INH direncinde PZA direnci olasılığı artar. INH direnci saptandığında PZA duyarlılığı bakılmalıdır.



EMB ve PZA direnci

- **Tek başına gerçek EMB direnci seyrek.**
 - Tek başına EMB direnci saptandığında raporlamadan önce tekrar edilmelidir.
 - Direnç durumunda yüksek konsantrasyonda çalışılmalıdır.
 - Tek başına EMB direnci standart tedaviyi etkilemez.
 - EMB direnci varsa PZA direnci bakılabilir.
- **Tek başına PZA direnci olasılığı çok düşüktür.**
 - Tek başına PZA direnci olduğunda standart tedavi ile başarılı olma olasılığı çok yüksektir.
 - Test edilen suş *M.bovis* olabilir.



İkinci seçenek ilaçların test edileceği durumlar

- **Çoklu ilaç direnci saptandığında**
- **Tek başına RIF direnci saptandığında**
- İki birinci seçenek ilaca birlikte direnç saptandığında
- Yüksek düzey INH direnci saptandığında
 - Temasluların proflaksisi için (kinolon)
 - Primer ilaçlara intolerans varsa



İkinci seçenek ilaçlar

Table 1. Critical concentrations and clinical breakpoints for medicines recommended for the treatment of rifampicin-resistant and multidrug-resistant TB.

Drug groups	Drug	LI	7H10	7H11	MGIT ⁽¹⁾	
A. Fluoroquinolones ⁽²⁾	Levofloxacin (CC) ⁽³⁾	2.0	1.0	–	1.0	
	Moxifloxacin (CC) ⁽³⁾	1.0	0.5	0.5	0.25	
	Moxifloxacin (CB) ⁽⁴⁾	–	2.0	–	1.0	
	Gatifloxacin (CC) ^(3, 5)	0.5	–	–	0.25	
B. Second-line injectable agents	Amikacin	30.0	2.0	–	1.0	
	Capreomycin	40.0	4.0	–	2.5	
	Kanamycin ⁽⁶⁾	30.0	4.0	–	2.5	
	(Streptomycin) ⁽⁷⁾	4.0	2.0	2.0	1.0	
C. Other second-line agents	Ethionamide ⁽⁸⁾	40.0	5.0	10.0	5.0	
	Prothionamide ⁽⁹⁾	40.0	–	–	2.5	
	Cycloserine / terizidone ⁽¹⁰⁾	–	–	–	–	
	Linezolid	–	1.0	1.0	1.0	
	Clafazimine ⁽¹¹⁾	–	–	–	1.0	
D. Add-on agents (not part of the core MDR TB regimen)	D1					
		Pyrazinamide ⁽¹²⁾	–	–	–	100.0
		Ethambutol ⁽¹³⁾	2.0	5.0	7.5	5.0
	D2					
		Bedaquiline ⁽¹⁴⁾	–	–	0.25	1.0
		Delamanid ⁽¹⁵⁾	–	–	0.016	0.06
	D3 ⁽¹⁶⁾					
		p-aminosalicylic acid ⁽¹⁷⁾	–	–	–	–
		Imipenem cilastatin ⁽¹⁸⁾	–	–	–	–
	Meropenem ⁽¹⁹⁾	–	–	–	–	
	Amoxicillin clavulanate ⁽²⁰⁾	–	–	–	–	
	(Thioacetazone) ⁽²¹⁾	–	–	–	–	

En azından «florokinolonlar ve enjeksiyonla kullanılan ikinci seçenek ilaçlar» test edilmelidir.

- (1) MGIT, ikinci seçenek anti-TB ilaçlarda İDT yapmak için referans yöntem olarak önerilmiştir.
- (2) Dirençli TB olgularının tedavisinde kullanılmadığı için ofloksasinin test edilmesi önerilmemektedir. Tedavi rejimlerinde kullanılan spesifik kinolonlar test edilmelidir.

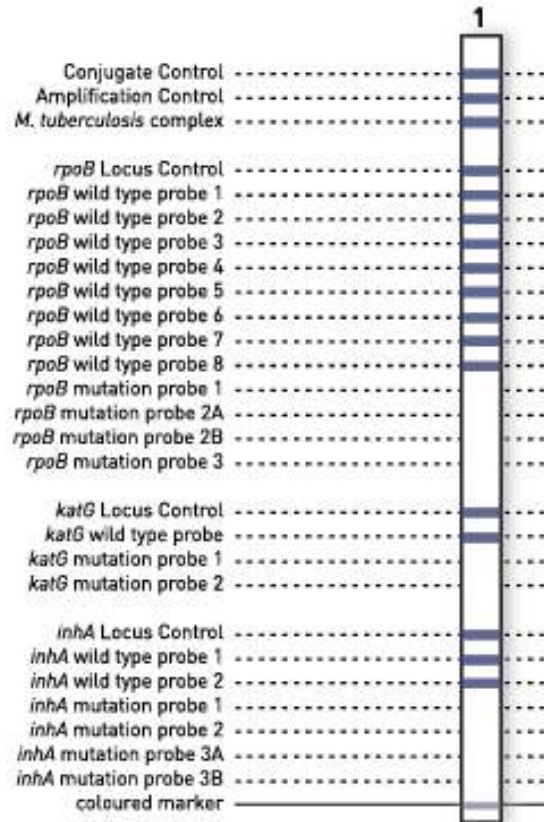


Kültürden moleküler testler

- **Ters hibridizasyon testleri**
- DNA dizi analizi

Ters hibridizasyon [line probe assays (LPA)] testleri

- Yayma pozitif balgam örneklerinde veya üremiş kültürlerde çalışılabilir.
- Birinci basamak LPA'lar ilk kez 2008 yılında DSÖ tarafından önerildi
 - *M.tuberculosis*, INH ve RIF direncinin saptanması için

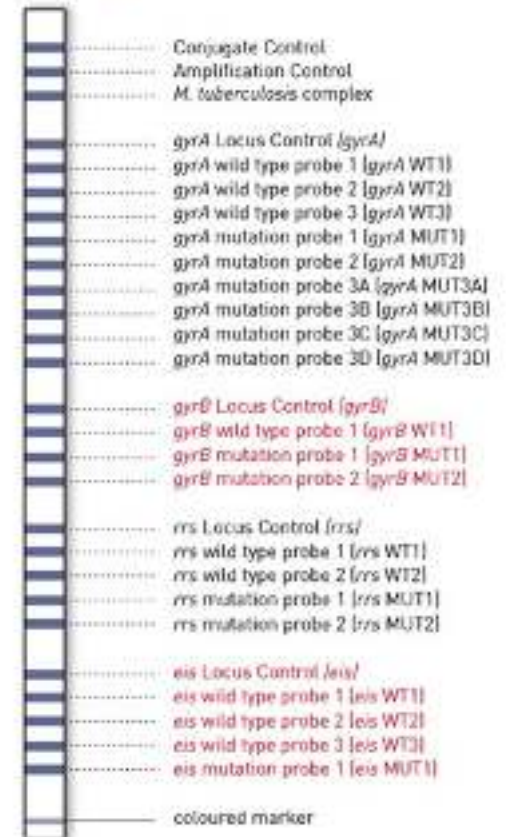


Ters hibridizasyon [line probe assays (LPA)] testleri

- Yayma pozitif balgam örneklerinde veya üremiş kültürlerde çalışılabilir.
- İkinci basamak LPA'lar ilk kez 2016 yılında DSÖ tarafından önerildi.
 - *M.tuberculosis*, kinolon ve enjektabil ilaç direncinin saptanması için

- MTBRsl DSÖ tarafından onaylanmış ÇİD-TB hastalarında YİD-TB saptamak için önerilen tek hızlı moleküler testlerdir.

GenoType MTBDRsl VER 2.0



Kültürden Moleküler Yöntemler



MTBDR_{plus}



- RIF direnci var
- RIF + INH direnci var



MTBDR_s/



- Moleküler yöntemlerde ilaç direnci mutasyonlar saptanarak belirlenmektedir.
- Nadiren mutasyon saptanan bazı izolatlarda ilaç duyarlılık testlerinde direnç saptanmayabilir.
- Mutasyon saptanmayan bazı izolatlarda ilaç duyarlılık testlerinde direnç saptanabilir.

Doğrudan klinik örneklerden Moleküler Yöntemler

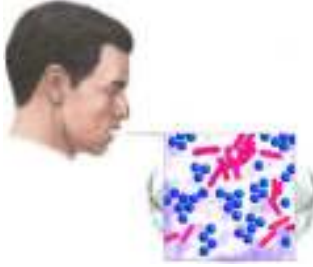
- Klinik örneklerden RIF direncini saptamak için
 - GeneXpert MTB/RIF
 - GeneXpert MTB/RIF Ultra
- Yayma (+) balgamdan RIF ve INH direncini saptamak için
 - Line probe assays (LPA)] testleri
- Yayma (+) balgamdan ikinci seçenek ilaç direncini saptamak için
 - Line probe assays (LPA)] testleri



- GeneXpert MTB/RIF
 - DSÖ tarafından TB tanısı ve RIF direnci saptamak için önerilen testtir
- GeneXpert MTB/RIF Ultra
 - Yayma-negatif TB olgularında artmış duyarlılık



Raporlama



GeneXpert

- *M.tuberculosis* saptandı
- RIF direnci var

- *M.tuberculosis* saptandı
- RIF direnci yok

- *M.tuberculosis* saptanmadı



- Moleküler yöntemlerde ilaç direnci mutasyonlar saptanarak belirlenmektedir.
- Nadiren mutasyon saptanan bazı izolatlarda ilaç duyarlılık testlerinde direnç saptanmayabilir.
- Mutasyon saptanmayan bazı izolatlarda ilaç duyarlılık testlerinde direnç saptanabilir.
- Bu yöntemle bakteriyel DNA saptanmakta, pozitif sonuç canlı basil varlığını kanıtlamamaktadır.
- Bu nedenle tedavi altındaki hastalarda tanı ve tedavi izlemi amacıyla kullanılmamalıdır.

TEŞEKKÜRLER