

# **Azərbaycan Respublikasında müxtəlif üsulların köməyi ilə dərmanlara davamlılığın müqayisəli öyrənilməsi**

**M.N.Seyfəddinova, R.M.Abuzərov\*, E.N.Məmmədbəyov, İ.M.Axundova**

\*E-mail: r.abuzarov@gmail.com

## **Elmi tədqiqat ağ ciyər xəstəlikləri institutu, Bakı, Azərbaycan**

Axır zamanlar məlum olmuşdur ki, Azərbaycan Respublikasında əhali arasında bir çox dərmanlara davamlılıq (ÇDD) yüksək səviyyədə qalır. Bu göstərici ilkin və təkrar xəstələr arasında anoloji olaraq 13% və 28% olmuşdur. Buna görə də müalicənin effektivliyi azalmışdır. Bununla əlaqədar olaraq dərmanlara həssaslıq testinin (DHT) qısa müddətə aparılmasının əhəmiyyəti önəm kəsb edir.

**Açar sözlər:** çox dərmanlara davamlılıq, dərmanlara həssaslıq testi.

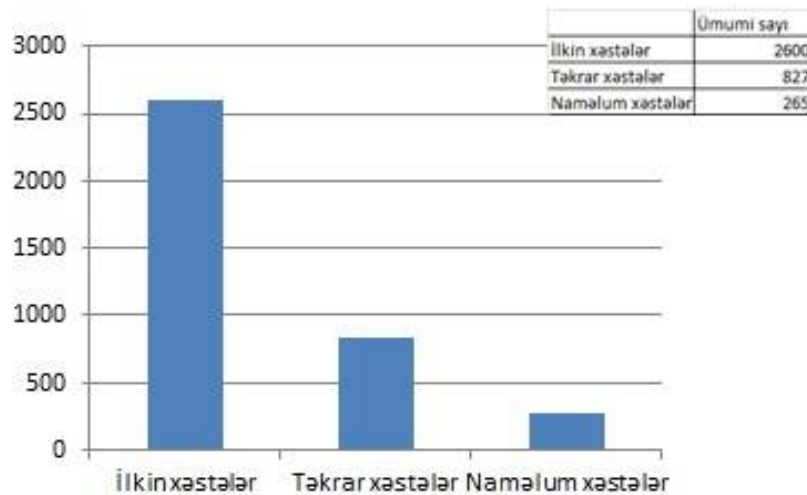
Çox dərmanlara davamlılığın (ÇDD) tez aşkarlanmasında "qızıl standart" üsulla – Loewenstein-Jensen mühiti (LJ) yanaşı daha qısa müddətə aşkarlayan Bactec MGİT 960 üsuludur. Avtomatlaşdırılmış sistem daha tez ÇDD formalı xəstələri aşkar edir [2,3,4,5]. Bu üsulun çatışmayan cəhətlərindən biri də, davamlılığı təyin etmək üçün mütləq mikobakteriya kulturasının alınmasıdır. Buna görə də dərmanlara həssaslıq testinin (DHT) nəticəsinin alınması 20-35 gün çəkir [3,7,12,14].

Molekulyar-genetik üsulların köməyi ilə vərəmin törədicisini təsdiqləyib, mutasiyanın olmasını aşkar edərək, daha tez ÇDD formalı xəstələri aşkar etmək mümkün olur [13,9,10]. Gene Type MTBDRplusun (Hain lifescience) tətbiqi iki gün ərzində dərmanlara davamlılığı müəyyən edir [13,8,11,9]. Bu metoddan istifadə etmək Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) tövsiyəsidir [6,8,12].

**Tədqiqatın məqsədi** vərəm xəstələrində Bactec MGİT 960 və Gene Type MTBDRplus metodunu tətbiq etməklə ÇDD xəstələrin aşkarlanmasında həmin üsulların müqayisəli öyrənilməsi olmuşdur.

**Material və metodlar.** Müayinəyə 2014-cü ildə Referens laboratoriyaya diaqnostika məqsədi ilə daxil olmuş 3692 xəstə daxil edilmişdir. Xəstələr eyni vaxtda həm LJ mühitinə, həm də Bactec MGİT aparatında Middlebrook 7H9 mühitinə əkilmişdir. Onlardan 2600 ilkin, 827 təkrar və 265 naməlum xəstənin

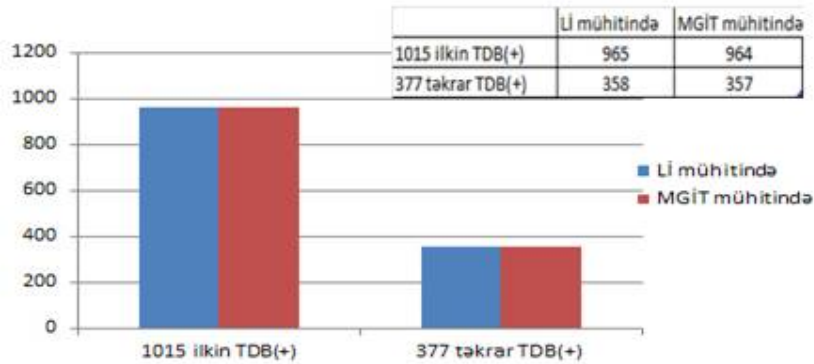
materialı olmuşdur (Şək. 1). Laboratoriyanın alqoritminə uyğun olaraq, materiallar ilkin birdəfəlik mikroskopiyadan sonra zərərsizləşdirilərək (N-asetil-L-sistein+NaOH-la) 1tüb Bactec MGİT 960 və 1tüb LJ mühitinə əkilmişdir. TDB(-) olan materiallar GeneXpert metodu ilə yoxlanılmışdır. Bactec MGİT 960 tübündə bitdikdən sonra ikincili mikrofloranın olmasını müəyyən etmək üçün, həmin tübdən bir damcı qanlı aqara əkilmişdir. Eyni vaxta TDB və kord faktorun olmasını müəyyən etmək üçün bir damcı əşya şüşəsi üzərinə damızdırılaraq Sil-Nilsen metodu ilə mikroskopiya olunmuşdur. Mikroskopiya zamanı TDB və kord faktorun olmasını təsdiq edildikdən və qanlı aqarda bitmə olmadıqdan sonra Bactec MGİT 960 aparatında I sıra dərmanlara və qalan material GenoType MTBDRplus (Hain lifescience) metodu ilə M.Tuberculosis təstiqlənmiş, izoniazid və rifampisinə həssaslıq qoyulmuşdur. Dərmanlardan izoniazid və ya rifampisinə davamlılıq aşkar edilirsə dərhal xəstə haqqında məlumat verilib, LJ mühitlərində I və II sıra dərmanlara da həssaslıq testi aparılmışdır.



**Şəkil 1. 2014-cü ildə Referans laboratoriyası tərəfindən qəbul edilmiş 3692 xəstənin müraciət etmə zamanına görə bölünməsi**

**Nəticələr və müzakirələr.** Əkmə zamanı (3692 analizdən) müəyyən oldu ki, LJ mühitində 2471 (66,93%) və MGİT sulu qidalı mühitində 2460 (66,63%) bitmə olmuşdur. LJ mühitində TDB(+) olan 1015 ilkin xəstələr arasında 965 (95,07%) və 377 təkrar xəstələr arasında isə 358 (94,96%) bitmə olmuşdur. Bactec MGİT

aparətında da anonoloji olaraq 964 (94,97%) və 357 (94,69%) bitmə olmuşdur (Şək. 2). ÜST-ün məlumatına görə TDB(+) olan xəstələrin materialını LJ mühitinə əkdikdə 5% hallarda, Middlebrook 7H9 mühitində isə 7%-ə qədər kontaminasiya olur. Kontaminasiya üzrə aldığımız nəticələr ÜST-ün verdiyi tövsiyələrə uyğun gəlir [7].



**Şəkil 2. LJ mühitində M.Tuberculosis-in aşkarlanması**

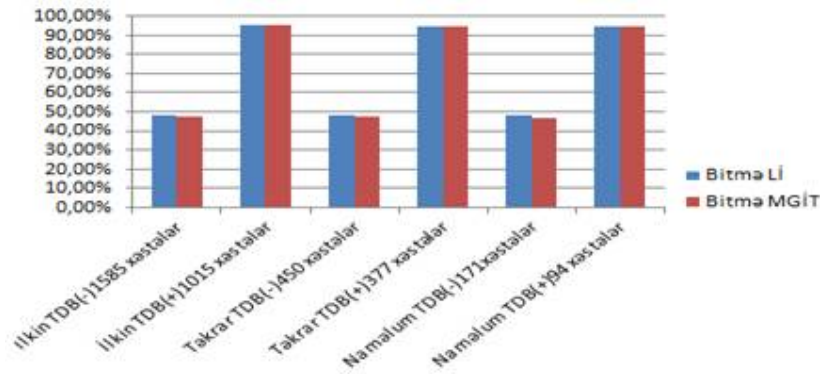
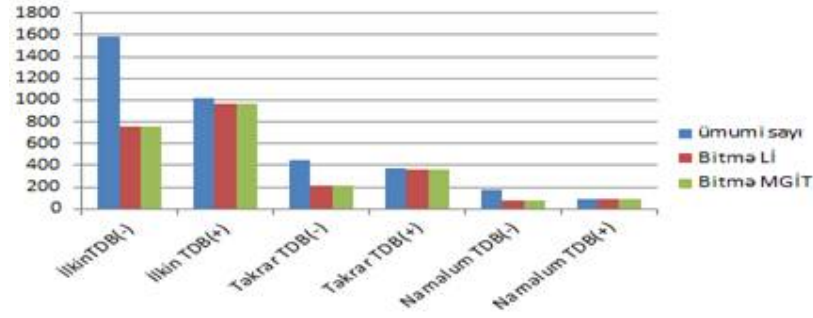
İlkin TDB(-) 1585 xəstələr arasında LJ mühitində bitmə 759 (47,89%), MGİT sulu qidalı mühitində 756 (47,69%); ilkin TDB(+) 1015 xəstələr arasında LJ mühitində bitmə 965 (95,07%), MGİT sulu qidalı mühitində 964 (94,97%); təkrar TDB(-) 450 xəstələr arasında LJ mühitində bitmə 218 (48,44%), MGİT sulu qidalı mühitində 214(47,56%); təkrar TDB(+) 377 xəstələr arasında LJ mühitində bitmə 358 (94,96%), MGİT sulu qidalı mühitində 357(94,69%); naməlum TDB(-) 171 xəstələr arasında LJ mühitində bitmə 82 (47,95%), MGİT sulu qidalı mühitində 80 (46,78%); naməlum TDB(+) 94 xəstələr arasında LJ mühitində bitmə 89 (94,68%), MGİT sulu qidalı mühitində 89 (94,68%) aşkarlanmışdır (cədvəl 1, Şək. 3).

**Cədvəl 1**

**LJ mühitində və MGİT sulu qidalı mühitdə bitələrin göstəriciləri**

3692 xəstə	Bitmə LJ	Bitmə MGİT
İlkin TDB(-) 1585 xəstələr	759 (47,89%)	756 (47,69%)

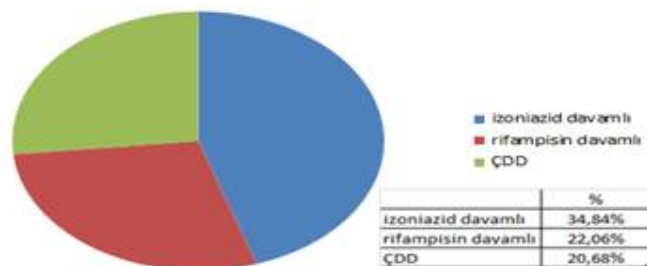
İlkin TDB(+) 1015 xəstələr	965 (95,07%)	964 (94,97%)
Təkrar TDB(-) 450 xəstələr	218 (48,44%)	214 (47,56%)
Təkrar TDB(+) 377 xəstələr	358 (94,96%)	357 (94,69%)
Naməlum TDB(-) 171 xəstələr	82 (47,95%)	80 (46,78%)
Naməlum TDB(+) 94 xəstələr	89 (94,68%)	89 (94,68%)



**Şəkil 3. Lİ və MGİT-də M.tuberculosisin aşkarlanması**

Dərmanlara davamlılığa fikir verdikdə məlum olur ki, istər Lİ və istərsə də Bactec MGİT 960 sistemində Middlebrook 7H9 mühitində eyni nəticələr əldə olunduğu üçün bu mühitlərin hər ikisinin də, istifadə olunması məsləhət görülür. Bactec MGİT 960 sistemin tətbiqinin daha üstün cəhətləri vardır. Belə ki, vərəm çöpləri LJ mühiti ilə müqayisədə daha tez bitir (LJ 21-60 gün, Bactec MGİT 960 5-14 gün). DHT-nin nəticələrini ən tez Bactec MGİT 960 aparatında əldə etmək olur (Lİ-51-81gün, Bactec MGİT 960-28-35 gün). Bu da ÇDD xəstələrin tez aşkar olunması və müalicəyə qoşulmasına gətirib çıxarır .

İzoniazidə davamlılıq 861 (34,84%), rifampisinə davamlılıq 545 (22,06%) olmuşdur. ÇDD isə 511 (20,68%) təşkil etmişdir (Şək. 4).



**Şəkil 4. Dərmanlara davamlılığın aşkarlanması**

Belə məlum olur ki, ilkin xəstələrdə ÇDD 12,98%, təkrar xəstələrdə isə 27,11% təşkil edir, bu da ÜST-ün 2012-2013-cü illərdə apardığı DHT-nin nəticələri ilə uyğundur [1].

### **Nəticələr**

1. Bactec MGİT 960 sistemi həm mikobakteriyaların bitməsini, həm də DHT-nin aparılmasını daha çox tezləşdirir (85 gündən 35 günə qədər). Buna baxmayaraq LJ mühitində həm bitmə, həm də DHT-nin LJ mühitində aparılması "qızıl standart" hesab olunduğundan Bactec MGİT 960 mühiti ilə yanaşı aparılmalıdır.

2. Dərmanlara davamlılıq ümumilikdə ÇDD – 511 (20,68%) olmuşdur. Bu göstərici ilkin xəstələr arasında 12,98%, təkrar xəstələr arasında 27,11%-dir.

3. İstər ilkin və istərsə də təkrar xəstələr arasında 2 və daha çox dərmanlara davamlılıq daha çoxdur. Müayinə olunmuş xəstələrdən təkrar xəstələr arasında (ilkin xəstələrlə müqayisədə) daha çox dərmanlara davamlı xəstələr aşkar olunmuşdur (ilkin – 854 (16,29%), təkrar xəstə – 722 (19,93%).

### **ƏDƏBİYYAT**

1. Alikhanova N., Akhundova I., Seyfaddinova M. First national survey of anti-tuberculosis drug resistance in Azerbaijan and risk factors analysis / International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Health solutions for the poor/ vol 4 supplement 2 published 21 october 2014.
2. Мамынова А.С. Методы выявления микобактерий туберкулеза, их сравнительная оценка / Лабораторная Медицина 2008: 243стр

3. Балабанова Я.М., Дробневский Ф., Федорин И.М., Игнатъева О.Л., Малованова Н.А. Оптимизация лабораторной диагностики туберкулеза с использованием современных бактериологических и молекулярно-генетических методов. Проблемы туберкулеза. 2011; 2: 36–42.
4. Соловьева Н.С., Маничева О.А., Стеклова Л.Н. и др. Эффективность системы ВАСТЕС MGIT 960 для исследования операционного материала больных туберкулезным спондилитом // Клиническая лабораторная диагностика, № 12, 2013. стр.45-47
5. Cruciani M., Scarparo C., Malena M., Bosco O., Serpelloni G., Mengoli C. Meta-analysis of ВАСТЕС MGIT 960 and ВАСТЕС 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria // J. Clin.Microbiol. 2004; 42: 2321–5.
6. Crudu V, Stratan E, Romancenco E, Allerheiligen V, Hillemann A, Moraru N. First evaluation of an improved assay for molecular genetic detection of tuberculosis as well as rifampin and isoniazid resistances // J Clin Microbiol. 2012 Apr;50(4):1264-9. doi: 10.1128/JCM.05903-11. Epub 2012 Feb 1.
7. Hilleman D., Richter E. Use of the ВАСТЕС Mycobacteria Growth Indicator Tube 96–Automated System for Recovery of Mycobacteria from 9 558 extrapulmonary specimens, including urine samples // J. Clin. Microbiol. 2006; 44: 4014–7.
8. Hilleman D, Rusch-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens // J Clin Microbiol. 2007. 45: 2635–2640.
9. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis // Eur Respir J. 2008 Nov;32(5):1165–1174.
10. Lacombe A, Garcia-Sierra N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Haba L, Roses S, et al. GenoType MTBDRplus assay for molecular detection of rifampin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis strains and clinical samples // J Clin Microbiol. 2008 Nov; 46(11): 3660-7.
11. Miotto P, Piana F, Penati V, Canducci F, Migliori GB, et al. (2006) Use of GenotypeMTBDR assay for molecular detection of rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis clinical strains isolated in Italy // J Clin Microbiol 44: 2485–2491.
12. Siddiqi R-G. Foundation for Innovative New Diagnostics. 2006. MGIT Procedure Manual.
13. Tuberculosis country profiles. Data are as reported to WHO. Estimates of TB and MDR-TB burden are produced by WHO in consultation with countries. /<http://www.who.int/tb/data/>
14. Deun V., Martin A., Palomino J.C. Диагностика лекарственно-устойчивого туберкулеза: достоверность и скорость выявления // Международный журнал «Туберкулез и легочные заболевания» том 2 N 1 ,2011 стр.21-22

## РЕЗЮМЕ

**Сравнительное изучение  
лекарственной чувствительности микобактерии туберкулеза с  
помощью различных методов .**

**М.Н.Сейфаддинова, Р.М.Абузаров, Е.Н.Мамедбеков, И.М.Ахундова**

**Научно-Исследовательский институт легочных заболеваний, Баку,  
Азербайджан**

В последнее время в Азербайджане отмечается высокий уровень Множественной Лекарственной Устойчивости (МЛУ) среди первичных и повторных больных туберкулезом (13% и 28% соответственно). В связи с этим сокращение сроков получения результатов Теста Лекарственной Чувствительности (ТЛЧ) имеет большое диагностическое значение. В Референс Лаборатории в течении 2014 года прошли обследование 3692 больных, которым одновременно был произведен посев мокроты на твердые (Loewenstein-Jensen) и жидкие (Bactec 960 MGIT аппарат Middlebrook 7H9) среды. Среди них 2600 пациентов – первичные, 827 – повторные и 265 неизвестные. Bactec MGIT позволяет получить быстрый рост микобактерии, а также получить чувствительность к антибиотикам в течении очень быстрого времени (до 35 дней). На среду Loewenstein-Jensen-а производился посев и ставилась чувствительность к противотуберкулезным препаратам (золотой стандарт), параллельно все процедуры дублировались на Bactec MGIT. Общая лекарственная устойчивость (МЛУ) составила – 511 (20,68). Среди первичных больных – 12,98%, среди повторных больных- 27,11%.

**Ключевые слова:** множественная лекарственная устойчивость, тест лекарственной чувствительности.

## SUMMARY

**Research of the drug resistance with the different methods in Azerbaijan Republic**

**M.N.Seyfaddinova, R.M.Abuzarov, E.N.Mammadbayov, İ.M.Axundova**

**Scientific Research institute of lung disease, Baku, Azerbaijan**

Lately in Azerbaijan Republic the level of Multi Drug Resistance (MDR) among primary and retreated patients is very high. In due of this, it is very important to reduce the for time of Drug Sensitive Test (DST). In 2014 3692 patients was entered for examination to national reference laboratory for the diagnostic test. The material was sowed on Loewenstein-Jensen (LJ) and on Middlebrook 7H9 (Bactec MGIT) at the same time. There were 2600 primary, 827 secondary and 265 unidentified patients. BacTec MGIT 960 system, accelerate the growth of bacteria and implementation of DST (35 days). As LJ was called “Gold Standard“, so BACTEC MGIT 960 must be done with LJ at the same time. Drug resistance of the MDR was 511 (20.68%). Among them there are primary patients – 12.98%, secondary patients – 27.11%.

**Keywords:** multidrug resistance, drug sensitive test.

*Redaksiyaya daxil olub: 12.12.2016*

*Çapa tövsiyə olunub: 26.12.2016*

*Rəyçi: t.e.d. Ağayev F.F.*