

Konya İlinde Klinik Örneklerden İzole Edilen *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks Suşlarının Birinci Seçenek Anti-tüberküloz İlaçlara Direnç Oranları[§]

Fatma ESENKAYA TAŞBENT*, Metin DOĞAN**

*Konya Halk Sağlığı Laboratuvarı, Konya

**Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, 2014 ve 2015 yılını içeren iki yıllık süreçte, laboratuvarımızda izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarının birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tüberküloz ön tanısı ile gönderilen şüpheli örnekler Ehrlich-Ziehl-Neelsen yöntemi ile boyanarak, mikroskopik olarak değerlendirilmiş, Löwenstein-Jensen besiyeri ve otomatize kültür sistemine (Mycolor TK, Salubris A.Ş., İstanbul) ekimleri yapılmıştır. Üreme görülen kültür tüplerinde *Mycobacterium tuberculosis* kompleks tanımlaması ve streptomisin, izoniazid, rifampisin, etambutol duyarlılıkları çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya laboratuvara gönderilen 5406 klinik örnekten, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izole edilmiş 266 suş dâhil edilmiştir. Her hasta için tek bir suş çalışmaya alınmıştır. Streptomisin, izoniazid, rifampisin ve etambutole toplam direnç oranları sırasıyla %4.5, %6.4, %9 ve %4.5 olarak bulunmuştur. Hastaların %83.1'i tüm antibiyotiklere duyarlı olup, antimikobakteriyel ilaçlar içinde en yüksek direnç rifampisin için saptanmıştır. Çok ilaca direnç oranı ise %2.6 olarak bulunmuştur. Çalışmada ayrıca Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyama yöntemi ile otomatize kültür sistemi sonuçları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: Tüberkülozda direnç paternlerinin izlenmesi, uygulanacak tedavi protokollerinin belirlenmesinde önemli olduğu gibi uzun vadede direnç gelişiminin önlenmesinde de yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: *Mycobacterium tuberculosis*, antitüberküloz duyarlılığı, direnç

ABSTRACT

Resistance Rates of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Strains to the Primary Anti-tuberculosis Drugs in Konya Province, Turkey

Objective: In this study we aimed to retrospectively analyse primary anti-tuberculosis drug susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains, isolated from patients with initial diagnosis of tuberculosis during the two years period between 2014 and 2015 at our laboratory.

Material and Methods: Clinical samples obtained from patients with suspected tuberculosis were stained with Ehrlich-Ziehl-Neelsen method and evaluated microscopically. After processing of samples, each sample was inoculated onto Löwenstein-Jensen medium and automated culture system (Mycolor TK, Salubris A.Ş., İstanbul) medium. If bacterial growth was detected, *Mycobacterium tuberculosis* complex typing was made and if requested antituberculosis drug susceptibilities for streptomycin, isoniazid, rifampicin and ethambutol were tested.

Results: Out of 5406 clinical samples sent to the laboratory, a total of 266 *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates were included in the study and only single sample from each patient was processed. Total resistance rates to streptomycin, isoniazid, rifampicin, and ethambutol were 4.5%, 6.4%, 9% ve 4.5%, respectively. Among antimycobacterial drugs, the highest resistance rate was found for rifampicin and 83.1% of the patients were susceptible to all of the agents tested. Multidrug resistance was determined as 2.6 percent. In the study, automated culture system was also evaluated in comparison with Ehrlich-Ziehl-Neelsen staining method.

Conclusion: Monitoring of resistance patterns in tuberculosis is important in determining treatment protocols and will also be useful in preventing the development of resistance in long term.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, antituberculosis susceptibility, resistance

Alındığı tarih: 04.10.2016

Kabul tarihi: 02.01.2017

Yazışma adresi: Fatma Esenkaya Taşbent, Sakarya Mah. Kamera Sok. No: 9 Konya

Tel: (0332) 223 12 73

e-posta: fesentas@hotmail.com

[§] Bu araştırma VII. Mikobakteri Sempozyumu'nda (08-10 Mayıs 2015, Mersin) poster bildiri olarak sunulmuştur. Poster bildiride, 2014 yılı verileri sunulmuş olup, çalışmaya 2015 yılı verileri eklenerek bu araştırma hazırlanmıştır.

GİRİŞ

Tarihin en eski hastalıklarından biri olan tüberkülozun etkeni *Mycobacterium tuberculosis* 1882’de Robert Koch tarafından bulunmuştur. Bu buluş tüberküloz hastalığı ve hastaları için bir devrimdir. *Bacterium tuberculosis* adı ile anılan bakteri, koloni morfolojisi ve yavaş üreme özelliği nedeni ile mantara benzetildiğinden Lehman ve Neuman tarafından 1886 yılında *Mycobacterium tuberculosis* olarak isimlendirilmiştir. Bu tarihten sonra tanı yöntemleri gelişmiş, 20 Kasım 1944’te Waksman’ın streptomisini keşfi ile tüberkülozda antibiyoterapi dönemi başlamıştır. Günümüzde hâlâ tek mikroorganizmanın yaptığı en çok öldüren bulaşıcı hastalıktır⁽¹⁾.

Direkt sürüntü örneğinde Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyası ile aside dirençli bakteri (ARB) varlığının mikroskopik olarak araştırılması ve kültür, hastalığın teşhisinde temel yöntemlerdir⁽²⁾. Mikroskopi ile aside dirençli basillerin saptanması, tüberkülozun laboratuvar tanısında ve bulaştırıcı olguları saptamada en önemli yöntemlerden biridir. Kültür ise altın standart olarak kabul edilmektedir. Tanıda mikroskopik inceleme ile kültürün birlikte değerlendirilmesi gerekir. Kültür için, yumurta bazlı veya agar içerikli katı besiyerleri ve sıvı besiyerleri kullanılmaktadır. Hızlı tanı sağlayabilmek amacıyla sıvı besiyerlerinin otomatize ve yarı otomatize cihazlarda kullanıldığı çeşitli sistemler geliştirilmiştir⁽³⁾.

Modern tanı, tedavi ve kontrol yöntemlerine rağmen tüberküloz halen önemli halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl yayınladığı küresel tüberküloz raporları ile hastalara ait verileri dünya, bölgeler ve ülkeler bazında ortaya koymaktadır. DSÖ’nün 2015 yılı raporlarına göre, 2014 yılında 9.6 milyon yeni tüberküloz olgusu olduğu sanılmaktadır. Yine aynı yılda tüberkülozdan 1.5 milyon kişi yaşamını kaybetmiştir. Erken teşhis

ve doğru tedavi ile neredeyse tüm tüberküloz olguları tedavi edilebilirken bu rakam kabul edilemeyecek kadar yüksektir⁽⁴⁾. Türkiye Verem Savaş 2014 raporunda ülkemizdeki toplam olgu sayısı, 2005 yılı için 20535, 2012 yılı için 14691 olarak bildirilmiştir. DSÖ’nün son yayımlanan raporuna göre 2014 yılı için toplam tüberküloz olgu sayısı 13378’e gerilemiştir. 2003 yılında 100000 de 26 olan insidans 2014 yılında 18 olarak raporlanmıştır. Türkiye’de tüberküloz insidansı yıllar içinde düşüş göstermekle birlikte, ülkemiz tüberküloz insidansının orta düzeyde olduğu ülkeler arasında yer almaktadır^(4,5). Bugün tüberküloz ilaç direnci verisi DSÖ tarafından 153 ülkede sistematik olarak toplanıp analiz edilmektedir. Ancak, tüm tüberküloz hastalarına rutin ilaç direnci testi uygulamasına dayalı ilaç direnci sürveyansı 80 ülkede yürütülmektedir^(4,6).

Birinci seçenek anti-tüberküloz (anti-TB) ilaçları; izoniazid (INH), rifampisin (RIF), Etambutol (EMB), Streptomisin (SM)’dir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ve DSÖ tarafından tüberkülozun başlangıç tedavisinde birinci seçenek ilaçların kombine kullanımı önerilmektedir. Ancak, dünyada olduğu gibi Türkiye’de de birinci seçenek anti-TB ilaçlara direnç önemli bir sorundur⁽⁷⁾. Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB); diğer anti-TB ilaçlara direnç varlığında ve/veya yokluğunda en azından INH ve RIF dirençli *M. tuberculosis* olarak tanımlanmaktadır.

Anti-TB ilaçlarla karşılaşmamış olan *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTK) izolatları klinik olarak dirençli değildir. Tüberküloz basillerinde direnç, doğal olarak direnç genlerinin varlığına veya spontan mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir. Bakteriler arası gen aktarımı yoluyla direnç oluşmamaktadır. Plazmitlere bağlı direnç tanımlanmamıştır. Doğal direnç olasılığı: RIF için 10-8, INH ve EMB için 10-6 , SM için 10-5, INH+ RIF için 10-14, INH+RIF+EMB için 10-20 kadardır.

İlaça dirençli suşların ortaya çıkışı, antibiyotiklerin hatalı kullanımıyla alakalıdır. Çoğul ilaca dirençli suşlar, adım adım direncin birikimiyle ortaya çıkmaktadır: ÇİD-TB insan yapımıdır⁽⁸⁾. Türkiye Verem Savaş 2014 raporuna göre, ülkemizdeki 2012 yılında ÇİD-TB oranı yeni olgular için %3.2, önceden tedavi görmüş olgularda %21.8, tüm olgulardaki oran ise % 5.4 olarak bildirilmiştir⁽⁵⁾.

Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole ve identifiye edilen MTK suşlarının, birinci seçenek anti-TB ilaçlara direnç durumunun retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2014-Aralık 2015 tarihlerini içeren iki yıllık süreçte, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Bölge Tüberküloz Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen MTK suşlarının birinci seçenek anti-TB ilaçlara duyarlılıkları, retrospektif olarak incelenmiş, ayrıca EZN tanı yöntemiyle otomatize sistem kültür sonuçları karşılaştırılmıştır. Mikobakteri yönünden incelemek amacı ile laboratuvara gönderilen balgam, bronş lavaj sıvısı (BAL), akciğer dışı abse aspirat sıvısı, trakeal aspirat, idrar gibi klinik örnekler dekontaminasyon ve konsantrasyondan sonra beyin-omurilik sıvısı, eklem sıvısı, plevra sıvısı, perikard sıvısı, doku biyopsi örneği, asit gibi aseptik koşullarda toplandığı düşünülen vücut sıvıları ise dekontamine edilmeden konsantrasyondan sonra ekimleri yapılmış ve eşzamanlı olarak EZN boyama için de preparatlar hazırlanmıştır. Örneklerin dekontaminasyon ve konsantrasyon işlemleri Mycoprosafe (Salubris A.Ş., İstanbul) hazır ticari kitleri kullanılarak yapılmıştır. Tüberküloz ön tanısı ile gelen örnekler üretici firmanın önerileri doğrultusunda sıvı bazlı otomatize kültür sistemine (Mycolor TK, Salubris AŞ, İstanbul) ve Löwenstein-Jensen besiyerine ekilmiştir.

Hızlı bir tüberküloz tanı sistemi olan TK kültür sistemi hızlı tüberküloz tanı sistemidir ve son yıllarda geliştirilmiştir. Çoklu renk indikatörlerinin kimyasal olarak reaksiyonuna dayanan TK besiyeri, izolasyonda kullanılmaktadır ve mikobakterilerin üremesini erken sürede saptayabilmektedir. TK besiyerinin orijinal rengi kırmızıdır. Ekilen örnekte mikobakteri varlığında, mikobakterilerin ürettiği metabolitler ve enzimlerle TK besiyerinin rengi sarıya, bakteriyel veya fungal türlerin üremesi durumunda ise yeşile değişmektedir. Sistem içinde yer alan TK MEDIUM tüpü sarı renge dönüştüğünde test sonlandırılmıştır. TK PNB kırmızı kalmıyorsa bu mikobakteri türü MTK grubuna ait, her ikisi de sarı renge dönmüşse tüberküloz dışı bir tür olarak tanımlanmıştır. Otomatize sistemde üreyen MTK izolatları TK ANTI TB & PNB KIT sistemine inoküle edilmiş ve SM, INH, RIF, EMB duyarlılıkları çalışılmıştır. İlaç son konsantrasyonları; INH için 0.2 µg/ml, RIF için 1.0 µg/ml, SM için 2.0 µg/ml ve EMB için 7.5 µg/ml olarak ayarlanmıştır. TK MEDIUM sarı renge dönüştüğünde antimikobakteriyel antibiyotik içeren herhangi bir tüp sarıya dönmüşse izolat dirençli, kırmızı kalmış ise duyarlı kabul edilmiştir^(9,10).

BULGULAR

İki yıllık süreçte laboratuvarımıza gönderilen 5406 klinik örnekten 363'ünde MTK suşu izole edilmiş ve her hasta için tek bir suş çalışmaya alındığında, 266 suş çalışmaya dâhil edilmiştir. 2014 ve 2015 yılının hem ayrı ayrı analizleri hem de toplamdaki direnç oranları hesaplanmıştır. 2014 yılında izole edilen 113 suş içinde; SM, INH, RIF, EMB dirençleri sırasıyla %5.3 %5.3; %8.8 ve % 3.5 olarak izlenirken, 2015 yılı için ise direnç oranları sırasıyla %3.9, %7.2, %9.2 ve %5.2 olarak bulunmuştur. İki yıllık genel direnç oranlarına baktığımızda SM direnci %4.5, INH direnci %6.4, RIF direnci %9, EMB direnci %4.5 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 1. Anti-TB ilaç duyarlılık sonuçları.

YILLAR	2014 Sayı (%)	2015 Sayı (%)	2014-2015 Sayı (%)
Test edilen izolat	113 (100)	153 (100)	266 (100)
Birinci seçenek ilaçlara duyarlı	92 (%81.4)	129 (%84.3)	221 (%83.1)
Herhangi bir ilaca direnç	21 (%18.6)	24 (%15.7)	45 (%16.9)
SM	6 (%5.3)	6 (%3.9)	12 (%4.5)
INH	6 (%5.3)	11 (%7.2)	17 (%6.4)
RIF	10 (%8.8)	14 (%9.2)	24 (%9)
EMB	4 (%3.5)	8 (%5.2)	12 (%4.5)
Tek ilaca direnç	18 (%15.9)	13 (%8.5)	31 (%11.7)
SM	4 (%3.5)	2 (%1.3)	6 (%2.3)
INH	3 (%2.7)	3 (%2)	6 (%2.3)
RIF	8 (%7.1)	6 (%3.9)	14 (%5.3)
EMB	3 (%2.7)	2 (%1.3)	5 (%1.9)
Çok ilaca direnç (ÇİD)	2 (%1.8)	5 (%3.2)	7 (%2.6)
INH+RIF	0 (%0)	2 (%1.3)	2 (%0.8)
INH+RIF+EMB	1 (%0.9)	1 (%0.7)	2 (%0.8)
INH+RIF+SM	1 (%0.9)	1 (%0.7)	2 (%0.8)
INH+RIF+EMB+SM	0 (%0)	1 (%0.7)	1 (%0.4)
Diğer direnç patternleri	1 (%0.9)	6 (%3.9)	7 (%2.6)
INH+EMB	0 (%0)	2 (%1.3)	2 (%0.8)
INH+SM	1 (%0.9)	1 (%0.7)	2 (%0.8)
RIF+EMB	0 (%0)	2 (%1.3)	2 (%0.8)
RIF+SM	0 (%0)	1 (%0.7)	1 (%0.4)
EMB+SM	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
INH+EMB+SM	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
RIF+EMB+SM	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)

INH: izoniazid, RIF: rifampisin, EMB: etambutol, SM: streptomisin, ÇİD: Çoklu ilaç direnci

ÇİD-TB oranı ise 2014 ve 2015 yılı için toplamda %2.6 olarak bulunmuştur. Hastaların %83.1'i tüm antibiyotiklere duyarlı olup, dirençte en yüksek oran RIF için (%9) için saptanmıştır. Hastalardan dördünde, üç ilaca birden direnç tespit edilirken, bir hasta birinci seçenek anti-TB ilaçların dördüne de dirençli bulunmuştur (Tablo 1).

Çalışmaya dâhil edilen klinik örneklerden 2862'sinde EZN boyama yöntemi ile otomatize kültür sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmada 2862 örneğin 187'si (%6.5) EZN yöntemi ile, 210'u ise (%7.3) Mycolor TK otomatize kültür yöntemi ile pozitif bulunmuştur. Kültür pozitifliğine göre EZN'nin duyarlılığı %85.7, özgüllüğü %99.7 bulunmuştur. Kültür pozitifliğine göre EZN'nin pozitif prediktif değeri %96.2, negatif prediktif değeri %98.9 olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. EZN ve otomatize kültür sonuçlarının karşılaştırılması.

	Mycolor TK (+)	Mycolor TK (-)	Toplam
EZN (+)	180	7	187
EZN (-)	30	2645	2675
Toplam	210	2652	2862

(+): Pozitif (-): Negatif

TARTIŞMA

Tüberküloz tarih boyunca tedavisi için uğraşılan bir hastalıktır. İlk olarak MÖ 4. yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. SM'nin keşfedildiği 1944 yılına kadar istirahat, diyet, göğüs yakıları, semptomlara yönelik tedaviler, soğuk ve taze dağ havası ile klimatoterapi, kuvvetli beslenme ve kuvvetli egzersiz gibi tedavi önerileri uygulanmıştır. Antitüberküloz tedavilerde dönüm noktası 1944'te SM'nin devreye girmesi ile yaşanmıştır. Bu ilacın keşfi Nobel ile ödüllendi-

rilmiş ancak kısa süre sonra görülen nüksler hekimlere tüberkülozda ilaç direncini öğretmiştir. 1950'nin başlarında INH ve izleyen yıllarda pirazinamid, tiasetazon, etionamid, protionamid ve EMB bulunmuştur. Bu keşifler ile tedaviler ayaktan yapılmaya başlanmıştır. Kemoterapideki son devrim 1966'da RIF'nin kullanıma girmesi olmuştur. Bu keşif şu anda da uygulanmakta olan kısa süreli tedavinin yolunu açmıştır⁽¹¹⁾.

Şu anda dünyada olduğu gibi Türkiye'de de birinci seçenek anti-TB ilaçlara direnç önemli bir sorundur. Tüberküloz tedavisinde yetersiz ve/veya yanlış uygulamalar anti-TB ilaçlara karşı dirençli MTK suşlarının artmasına neden olmaktadır.

Sağlık Bakanlığı'nca yayımlanan "Türkiye'de Verem Savaşı 2014 Raporu"nda ülkemizdeki 2005-2012 yıllarındaki direnç oranları INH için %11.5-15.4; RIF için %6.7-6.6; EMB için %4.0-5.4; SM için %8.1-11.3 olarak verilirken ÇİD-TB oranı %5.1-5.4 olarak verilmiştir. Bu verilerde en yüksek direnç oranına sahip olan birinci seçenek anti-TB ilaç INH'dır⁽⁵⁾. Çalışmamızda, izole edilen suşlarda bulunan direnç oranları, INH için %6.4, RIF için %9, SM için %4.5, EMB için %4.5 olarak tespit edilmiştir. ÇİD-TB oranı %2.6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda birinci seçenek anti-TB ilaçlar içinde en yüksek direnç RIF için saptanmış olup, Türkiye verileriyle uyumlu değildir. Yapılan çalışmalarda RIF dirençli suşların çoğunun çok ilaca dirençli olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ise, RIF direnci saptanan 24 hastanın 14'ünde RIF direnci tek başına tespit edilmiştir. RIF direncinin erken saptanması, tedavinin yönlendirilmesinde önemli olabilir. RIF direnci, RNA polimeraz enziminin beta alt birimini oluşturan gendeki mutasyonlar ile ortaya çıkar⁽¹²⁾.

Tuncer ve ark.⁽¹³⁾ 2001 ile 2008 yılları arasındaki sekiz yıllık süreci içeren çalışmalarında, Konya bölgesinin anti-TB ajanlara karşı direnç profille-

rini irdelemişlerdir. Bu yıllarda Konya bölgesinde buldukları direnç oranları INH için %11.7, RIF için %5.7, SM için %5.2, EMB için %4.9 dur. Aynı çalışmada ÇİD-TB oranı ise %4 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızla karşılaştırdığımızda, bölgemizde RIF direncinin yıllar içinde önemli miktarda arttığı söylenebilir. Konya ilinden Kurtoğlu ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ 2009-2011 yılları içinde izole ve 70 MTK suşunu dâhil ettikleri başka bir çalışmada, çalışmamızın aksine, birinci seçenek anti-TB ilaçlar içinde en düşük düzey direnci RIF için bildirmişlerdir. Kurtoğlu ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ çalışmasında, INH direnci %24, SM direnci %20, RIF direnci %4, EMB direnci %6 olarak bildirilmiştir. Tuncer ve ark.'nın⁽¹³⁾ çalışması ile Kurtoğlu ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ çalışmasında, BACTEC MGIT-960 otomatize sistem kullanılırken, çalışmamızda Mycolor TK otomatize sistem kullanılmıştır. Aynı bölgeye ait çalışmalar arasındaki uyumsuzluk nedenleri; çalışılan örnek sayısının az olması, farklı hastanelerden yapılan bildirimler olması nedeniyle hasta profilinin farklı olması ve duyarlılık çalışması için farklı otomatize sistemlerin kullanılması olabilir. Ayrıca son yıllarda eklenen Suriyeli hastaların varlığı, bölgedeki direnç profilini etkilemiş olabilir. Çalışmamızla uyumlu olarak Bozdağ ve ark.'nın⁽¹⁵⁾ çalışmasında, antibiyotik duyarlılıkları Mycolor TK otomatize sistem ile belirlenmiş ve bu çalışmada da en yüksek direnç oranı RIF için bildirilmiştir. Diğer yandan Öz ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ 2004 ile 2011 yılları arasında izole edilen suşlarla yaptıkları çalışmada, duyarlılık testleri için Ocak 2004-Ekim 2008 tarihleri arasında BACTEC 460 TB ve Ekim 2008-Ekim 2011 tarihleri arasında ise Mycolor TK otomatize kültür sistemleri kullanılmıştır. Bu çalışmada, duyarlılık testlerinin Mycolor TK otomatize sistem ile çalışıldığı dönemde RIF direncinde bir artışın olmadığı belirtilmiştir. Baykal ve ark.⁽¹⁶⁾ dört farklı yöntemle antimikobakteriyel duyarlılık çalışmışlardır. Çalışmada altın standart olarak kabul edilen agar proporsiyon yöntemi ile MGIT, BacT/ALERT, Mycolor TK otomatize

sistem sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarında TK anti-TB sistemiyle duyarlılık saptamada özgüllük, duyarlılık ve genel uyum sırasıyla %98, %100, %98 ve kappa değeri 0.93 hesaplanmış ve kusursuz uyuma sahip bulunmuştur. Bununla birlikte Mycolor TK otomatize sistem ile bölgemizde, tespit edilen yüksek RIF direnç oranları, bu otomatize sistem ile karşılaştırmalı çalışmaların yapılması gerekliliğini düşündürmektedir.

Yaptığımız çalışmada, birinci kuşak anti-TB ilaçlara direnç oranlarını değerlendirmekle beraber, tanıda kullanılan iki yöntem karşılaştırılmıştır. Tüberkülozda mikroskopi ve kültür en temel tanı yöntemleridir. Mikroskopik inceleme özellikle tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde özgüllüğü yüksek olan ve çoğu laboratuvar tarafından tercih edilen ucuz ve hızlı bir yöntemdir. Mikroskopi yalnızca potansiyel bulaştırıcı olguları bulmamızı değil aynı zamanda tedavinin etkinliğinin izlenmesini de sağlar. Bu amaçla kullanılan EZN boyama yöntemi kolay bir yöntemdir. Ancak kültüre göre özgüllüğü %98'den fazla olmasına rağmen, duyarlılığı balgamın kalitesine, içerdiği bakteri miktarına, uygulanan tekniğe, teknisyenin yetkinlik ve yeterliliğine bağlı olarak %25 ile %65 arasında değişir^(3,17). Yaman ve ark.⁽¹⁸⁾ benzer bir çalışmada, EZN yönteminin kültüre göre özgüllüğünü %98, duyarlılığını ise % 47 olarak bulmuşlardır. EZN ve kültür sonuçlarının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, özgüllük %99.6, duyarlılık ise %46.8 bulunmuştur⁽¹⁹⁾. Türkiye'de Verem Savaşı 2014 raporlarına göre Türkiye geneli EZN ile ARB saptama oranı yeni olgularda %58, önceden tedavi görmüş olgularda %72.3 olarak rapor edilmiştir⁽⁵⁾. Çalışmamızda ise özgüllük %99.7 bulunurken, duyarlılık ise yapılan benzer çalışmalardan daha yüksek (%85.7) bulunmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışma ile bölge verileri hakkında yol gösterici olduğunu düşündüğümüz mikobakteriyoloji laboratuvarımızdaki tüberkü-

loz direnç oranları verilmiştir. Tüberkülozun laboratuvar tanısında kültür işlemi duyarlılığının mikroskopik incelenmeden fazla olduğu, ancak kültür işlemleri sonuçlanana kadar hastaların erken tanı ve takibinde mikroskopik incelemenin rutin işlem olarak kültür ile değerlendirilmesi gereklidir. Direnç patternlerinin her bölge yada hastane için düzenli izlenmesinin, tüberkülozda yanlış ilaç kullanımı ve buna bağlı ortaya çıkan çoklu dirençlerin önlenmesine yardımcı olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. **Seber E.** Tüberkülozun dünü. *ANKEM Derg* 2010; 24(Ek 2):E52-60.
2. **Negi SS, Khan SF, Gupta S, Pahsa ST, Khare S, Lal S.** Comparison of conventional diagnostic modalities, BACTEC culture and PCR test for diagnosis of tuberculosis. *Indian J Med Microbiol* 2005; 23:29-33. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.13869>
3. **Özbey N, Akçalı A, Tatman-Otkun M.** Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi 2009-2011 yılı Tüberküloz Laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2012; 69:149-54.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Erişim tarihi: 22 Eylül 2016).
5. Türkiye'de Verem Savaşı 2014 Raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, 2014.
6. **Sezen F, Albayrak N, Özkara Ş, ve ark.** Ulusal Tüberküloz Laboratuvar Sürveyansına İlk Adım; Ankara, 2011. *Mikrobiyol Bul* 2015; 49:143-55. <https://doi.org/10.5578/mb.9170>
7. **Babacan F, Hasdemir U.** Mycobacterium tuberculosis kompleks, "Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds.) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Etkenlere göre Enfeksiyonlar Cilt 2, 3. baskı", Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008; 2283-2302.
8. **Durmaz R.** Mycobacterium tuberculosis'de direnç sorunu. *ANKEM Derg* 2005; 19:107-10.
9. **Baylan O, Kisa O, Albay A, Doganci L.** Evaluation of a new automated, rapid, colorimetric culture system using solid medium for laboratory diagnosis of tuberculosis and determination of anti-tuberculosis drug susceptibility. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:772-7.
10. **Öz Y, Aslan M, Akşit F, Durmaz G, Kiraz N.** Mycobacterium tuberculosis Kompleks izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2012; 26:20-4.
11. **Otkun M.** Tüberküloz tedavisinde temel ilkel ve direnç sorunu. *KLİMİK Derg* 2001; 14:71-82.
12. **Kocagoz T, Saribas Z, Alp.** Rapid determination of rifampin resistance in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2005; 43:6015-9.

- <https://doi.org/10.1128/JCM.43.12.6015-6019.2005>
13. **Tuncer İ, Türk Dağı H, Solgun G, ve ark.** Konya Bölge Tüberküloz Laboratuvarı'nda 2001-2008 yılları arasında soyutlanan mikobakteri suşlarının birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlara direnci. *Türk Mikrobiol Cem Derg* 2012; 42:27-31.
 14. **Kurtoğlu MG, Keşli R, Terzi Y, Baykan M.** Investigation of the susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains to major antituberculosis drugs with BACTEC MGIT 960 system. *Nobel Med* 2011; 7:42-8.
 15. **Bozdağ İ, Coşar AD, Uysal EB, Özer A.** Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının antibiyotiklere direnci. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2015; 13:6-10.
<https://doi.org/10.18827/etad.83712>
 16. **Baykal ES, Güdücüoğlu H, Yaman G, Berktaş M.** Van yöresinde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının dört farklı yöntemle antimikobakteriyel ajanlara duyarlılık tespiti. *Tuberk Toraks* 2014; 62:122-30.
<https://doi.org/10.5578/tt.7323>
 17. **WHO.** Laboratory Services in Tuberculosis Control, Part I: Organization and Management, WHO/TB/98.258, WHO, Geneva, 1998.
 18. **Yaman G, Parlak M, Demirel M, Güdücüoğlu H, Berktaş M.** Çeşitli klinik örneklerin EZN boyama ve tüberküloz kültür sonuçlarının değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2012; 4:19-22.
 19. **Kurtoğlu MG, Yüksekkaya Ş, Özdemir M, Baysal B.** Bir eğitim ve araştırma hastanesinin mikobakteriyoloji laboratuvarında direkt preparat ve kültür sonuçlarının karşılaştırılması. *Selçuk Üniv Tıp Derg* 2011; 27:69-72.