

MİKOBAKTERİYOLOJİ LABORATUARIMIZDA 2002 YILINDA TÜBERKÜLOZ OLGULARINDAN İZOLE EDİLEN *Mycobacterium tuberculosis* KOMPLEKS (MTC) SUŞLARI VE ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇ DUYARLILIK SONUÇLARI

Dr. Orhan BAYLAN (*), Dr.Bio. Özgül KISA (*),
Dr. Ali ALBAY (*), Dr. Levent DOĞANCI (*)

Gülhane Tıp Dergisi 45 (3) : 256 - 262 (2003)

ÖZET

Gerek toplum, gerekse birey sağlığını yakından ilgilendiren ve önemli bir sağlık problemi olarak tekrar ortaya çıkmaya başlayan tüberkülozun kesin tanısında mikobakteriyoloji laboratuvarlarına önemli görevler düşmektedir. Mikobakteriyoloji laboratuvarımıza 2002 yılı içinde tüberküloz olduğu düşünülen 1418 hastadan alınan 2969 örnek gönderilmiştir. Çalışmamızda, hasta materyallerinin ve kliniklerinin dağılımı, rutinde kullandığımız tüberküloz tanı yöntemlerinin sonuçları (mikroskopik inceleme, klasik ve radyometrik kültür yöntemleri) ve yıl içinde izole edilen toplam 63 *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTC) üyesinin antitüberküloz ilaçlara duyarlılık durumları retrospektif olarak incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mikobakteriyoloji Laboratuvarı, *Mycobacterium tuberculosis*, Tüberküloz, Mikobakteri Kültürleri, Antitüberküloz İlaç Duyarlılığı.

SUMMARY

***Mycobacterium tuberculosis* Complex (MTC) Strains Isolated from Tuberculosis Cases in Our Mycobacteriology Laboratory and Their Antituberculosis Drug Susceptibilities in 2002**

Mycobacteriology laboratories have an important role in definitive diagnosis of tuberculosis which reoccurs as a life-threatening health problem on both the population and individual basis. In our mycobacteriology laboratory, 2969 samples were drawn from 1418 patients with suspected tuberculosis in 2002. In this study, we evaluated the distribution of specimens according to the site of collection and clinics, results of routine diagnostic methods for laboratory identification of tuberculosis (microscopic examination,

*classic and radiometric culture methods) and susceptibilities of 63 *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC) isolates to antituberculosis drugs, retrospectively.*

Key Words: Mycobacteriology Laboratory, *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculosis, Mycobacteria Cultures, Antituberculosis Drug Susceptibility.

GİRİŞ

Tüberküloz, dünyada önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), her yıl yaklaşık sekiz milyon yeni tüberküloz olgusunun saptandığını ve yaklaşık üç milyon hastanın bu hastalıktan öldüğünü tahmin etmektedir (1). Tüberküloz, sadece bir hastanın bireysel hastalığı olmayıp aynı zamanda bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde hasta bildirim ve kayıt sisteminde önemli eksiklikler olduğundan, tüberküloz epidemiyolojisi ile ilgili veriler ne yazık ki yetersizdir. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı verilerine göre 2000 yılında ülkemizde 18.038 yeni tüberküloz olgusu belirlenmiş ve tüberküloz insidansının yüz binde yirmi yedi olduğu belirtilmiştir (2).

Son yıllarda, tüm dünyada ve ülkemizde birinci kuşak antitüberküloz ilaçlara karşı *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTC) izolatlarında artan oranda direnç geliştiği bildirilmektedir. Bu nedenle, DSÖ ve Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) gibi kuruluşlar, tüberkülozun tanı ve tedavi protokollerinde yeni düzenlemeler getirmişler, mikobakterilerin izolasyon şansını arttırmak amacıyla, mikobakteriyoloji laboratuvarlarında sıvı ve katı özellikteki iki ayrı tüberküloz besiyerinin beraber kullanılmasını önermişlerdir (3, 4). Tüberküloz kontrol programının başarılı olarak yürütülebilmesi için; a) Hastaların erken saptanması ve izolasyonu, b) Etkenin hızlı ve doğru yöntemler kullanılarak belirlenmesi, c) Antibiyotik duyarlılık testlerinin mevcut en hızlı yöntemlerle tam ve doğru olarak yapılması ve kayıtlarının eksiksiz tutulması gerekmektedir (4).

(*) GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD.
Reprint Request: Dr. Orhan BAYLAN, GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD. 06018 Etilik/ANKARA
Kabul Tarihi: 27.3.2003

Tüberkülozdan korunmanın en etkin yolu, hastaların erken tanısı ve tedavisidir. Tüberkülozun ön tanısı klinik verilere dayanmasına rağmen, kesin tanısı bakterinin izolasyon ve identifikasyonuna bağlıdır. *M.tuberculosis*'in ikiye bölünme süresinin 16-18 saat olması nedeniyle, bakterinin izolasyon ve identifikasyonu için besiyerlerin uzun süre inkübe edilmesi gereklidir. Bu nedenle, hastalığın kesin tanısını koyduracak duyarlılığı ve özgülüğü yüksek, hızlı sonuç alınabilen, kolay uygulanabilir tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada amacımız, 2002 yılında mikobakteriyoloji laboratuvarımıza gönderilen örneklerin aside dirençli basil (AFB) yayma sonuçları yanısıra Löwenstein-Jensen (LJ) besiyeri ve BACTEC 460 TB kültür sisteminde mikobakterilerin üreme durumları ve sürelerini gözden geçirerek laboratuvarımızın kalite kontrolünü denetlemek ve saptanan *M.tuberculosis* izolatlarının antibiyotik direnç paternlerini belirleyerek, çıkan sonuçların geçmiş yıllara göre bir değişiminin olup olmadığını saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na 2002 yılı içinde tüberküloz olduğu düşünülen hastalardan gönderilen pulmoner (balgam, bronş yıkama sıvısı, plevral sıvı, gastrik aspirat) ve ekstrapulmoner (idrara, periton sıvısı, beyin omurilik sıvısı (BOS), abse içeriği, eklem sıvısı, ejakülat, gaita, prostat sıvısı, biyopsi materyali, perikardiyal sıvı, kemik iliği, üretral akıntı) örnekler işleme alınmıştır. Tüm örnekler, öncelikle CDC tarafından önerilen N-asetil L-sistein-sodyum hidroksit (NALC-NaOH) yöntemiyle dekontamine ve homojenize edilmiştir (5). Her örnek fosfat tamponu (pH=6.8) ilave edilerek 15-20 dakika 3000xg'de santrifüj edildikten sonra elde edilen sediment, beş ml fosfat tamponu ile tekrar sulandırılmıştır. Laboratuvarımızda, DSÖ'nün önerdiği şekilde klasik (LJ) katı ve radyometrik (BACTEC 7H12B) sıvı besiyerleri kullanılmaktadır. Sulandırılan sedimentten 100 µl, PANTA antibiyotik supplementi (2000 U/ml polimiksin B, 200µg/ml amfoterisin B, 800µg/ml nalidiksik asit, 200µg/ml trimetoprim, 200µg/ml azlosilin) içeren BACTEC 7H12B sıvı besiyerine ekilmiş ve 37°C'de altı hafta süresince inkübasyona bırakılmıştır. BACTEC şişeleri ilk üç hafta haftada üç kez, daha sonraki üç haftada ise bir kez BACTEC 460 TB cihazında okutularak büyüme indeksleri değerlendirilmiştir. Büyüme indeksi ≥ 10 olan örnekler pozitif, altı hafta sonunda büyüme indeksi <10 olan örnekler ise negatif olarak kabul edilmiştir. MTC ve tüberküloz dışı mikobakterin (MOTT) ayrımı p-nitro->

-acetyl-amino-β-hydroxypropiophenone (NAP) testi ile yapılmıştır (6). Sulandırılan aynı sedimentten 100 µl, antibiyotiksiz LJ besiyerine ekilmiş ve besiyeri haftada bir kez üreme yönünden kontrol edilerek sekiz hafta süresince %5-10 CO₂'li ortamda inkübasyona bırakılmıştır. Ekim için hazırlanan örneklerden ve pozitif bulunan BACTEC şişelerinden sonucu doğrulamak amacıyla mikroskopik inceleme için preparat hazırlanarak Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemi ile boyanmıştır.

Primer ilaçlara izolatların duyarlılık testleri, BACTEC 460 TB kültür sistemi ile, final konsantrasyonları isoniazid (INH) için 0.1, streptomisin (STR) için 2.0 µg/ml, rifampisin (RIF) için 2.0 µg/ml ve etambutol (ETB) için 2.5 µg/ml olacak şekilde hazırlanarak gerçekleştirilmiştir. NAP ve duyarlılık testlerinin kalite kontrol işlemleri için *M.tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) suşu kullanılmıştır (7). En az INH ve RIF'e dirençli izolatlar, "çok ilaca dirençli (MDR)", INH ve RIF kombinasyonu dışındaki primer ilaçlara dirençli bulunan izolatlar ise "MDR dışındaki çok ilaca dirençli" izolatlar olarak kabul edilmiştir (8).

Bir hastanın bir yılda birden fazla üreyen izolatına antibiyotik duyarlılık testi yapılmışsa ve daha sonraki örneklerde MDR *M.tuberculosis* izole edilmemişse, ilk izolat sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Eğer aynı hasta için balgam ve balgam dışı örnekler incelenmişse, sadece ilk balgam örneğinin sonucu kabul edilmiştir.

BULGULAR

Mikobakteriyoloji laboratuvarımıza 2002 yılı içinde tüberküloz olduğu düşünülen 1418 hastadan (1013 erkek, 405 kadın) alınan 2969 örnek tanı konulması amacıyla gönderilmiştir. Tüm hastaların ortalama yaşı 41.3 (1-92 yaşları arası) olarak bulunmuştur. Örneklerin 1547'si (%52.1) balgam, 447'si (%15.1) idrara, 391'i (%13.2) bronş yıkama sıvısı, 203'ü (%6.8) plevral sıvı, 87'si (%2.9) gastrik aspirat, 77'si (%2.6) periton sıvısı, 66'sı (2.2) beyin omurilik sıvısı (BOS), 47'si (%1.6) abse içeriği, 46'si (%1.5) eklem sıvısı ve 58'i (%2.0) diğer hasta materyalleridir. Örneklerin 1744'ü (%58.7) Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz, 236'sı (%7.9) Nefroloji, 232'si (%7.8) İç Hastalıkları, 148'si (%5.0) İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, 124'ü (%4.2) Üroloji, 106'sı (%3.6) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, 71'i (%2.4) Gastroenteroloji, 41'i (%1.4) Hematoloji, 39'u (%1.3) Romatoloji, 31'i (%1.0) Acil Tıp, 26'sı (%0.9) Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, 21'i (%0.7) Kardiyoloji, 20'si (%0.7) Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, 20'si (%0.7) Genel Cerrahi, 17'si (%0.6) Deri ve Zührevi Hastalıklar, 14'ü (%0.5) Tıbbi Onkoloji, 13'ü (%0.4)

Endokrinoloji, 12'si (%0.4) Göğüs Cerrahisi, 11'i (%0.4) Ortopedi ve Travmatoloji ve 43'ü (%1.4) diğer bilim dallarından gönderilmiştir.

Kültürü istenen 2781 örneğin hepsi LJ besiyerinde kültüre alınmış, LJ besiyerlerinin 62'sinde (%2.2) kontaminasyon görülmüştür. Geri kalanın 2588'inde (%93.1) mikobakteri üremesi olmamış, 131'inde (%4.7) ise mikobakteri izole edilmiştir. Kültürü istenen 2781 örneğin 1737'si BACTEC 460 TB kültür sistemine alınmış olup kültüre alınanlardan sekizinde (%0.5) kontaminasyon saptanmıştır. Geri kalan 1625'inde (%93.6) mikobakteri üremesi görülmemiş, 104'ünde (%6.0) ise mikobakteri izole edilmiştir. İzole edilen mikobakterilerin NAP testi ile 102'si (%98.1) MTC, kalan ikisi ise MOTT (%1.9) olarak tanımlanmıştır. LJ kültüründe üretilen bir mikobakteri izolatu, BACTEC 460 TB kültür sisteminde izole edilememiştir. BACTEC 460 TB kültür sistemi ile saptanan 104 izolattan 97'si (%93.3), LJ besiyerinden de üretilebilmiştir. BACTEC 460 TB kültür sisteminde izole edilen yedi mikobakteri izolatu, LJ kültüründe saptanamamıştır.

BACTEC 7H12B besiyerinde kültüre alınan örneklerin (n=1737) kültür sonuçlarına göre LJ kültürü ve boyalı preparatların mikroskopik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 1'de, BACTEC ve LJ kültürlerinin her ikisinde üreyen mikobakterilerin (n=97) boyalı preparat inceleme sonuçları ile bu kültürlerdeki üreme gün sayıları arasındaki ilişki Tablo 2'de sunulmuştur.

AFB yayma sonucu sadece şüpheli veya değişik derecelerde pozitif olan mikobakterilerin (n=38) kültürlerde üreme gün sayıları dikkate alınacak olursa; bu süre, LJ besiyerinde 26.4 gün, BACTEC 460 TB

kültür sisteminde ise 9.1 gün olduğu tespit edilmiştir.

BACTEC 460 TB kültür sistemi ile saptanan 102 MTC izolatu, 63 hastadan gönderilen değişik örneklerden üretilmiştir. Elde edilen 63 MTC izolatlarının yapılan antitüberküloz ilaç duyarlılık testlerinde, beş izolatta tek başına INH, bir izolatta tek başına STR, bir izolatta STR+INH ve bir izolatta dört ilaca karşı (STR+INH+RIF+ETB) direnç gelişimi gözlenmiştir. MDR (INH+RIF) MTC oranı (n=1), %1.6 olarak bulunmuştur. MTC izolatlarının (n=63) antitüberküloz ilaçlara duyarlılık durumları Tablo 3'de özetlenmiştir.

TABLO - III
2002 Yılında Saptanan MTC İzolatlarının
Antitüberküloz İlaçlara Duyarlılık Durumları

Antitüberküloz ilaç direnci	MTC (n=63)	Yüzdesi
Tümü duyarlı	55	%87.3
Tek başına INH direnci	5	% 7.9
Tek başına STR direnci	1	% 1.6
Toplam tek başına ilaç direnci	6	% 9.5
INH + STR (MDR dışındaki çoklu ilaca direnç)	1	% 1.6
INH+RIF+STR+ETB (MDR ilaç direnci)	1	% 1.6
Toplam çoklu ilaç direnci (MDR ve MDR dışındaki)	2	% 3.2
Toplam herhangi bir ilaca direnç	8	%12.7
Herhangi bir INH direnci*	7	%11.1
Herhangi bir STR direnci*	3	% 4.8
Herhangi bir RIF direnci*	1	% 1.6
Herhangi bir ETB direnci*	1	% 1.6

* Aynı anda diğer bir primer antitüberküloz ilaca da dirençli olabilir.

TABLO - I
BACTEC Kültür Sonuçlarının LJ Kültür ve Boyalı Preparatların
Mikroskopik İnceleme Sonuçları ile Karşılaştırılması

	LJ kültürü			Boyalı preparat incelemesi		
	Kontaminasyon	Pozitif	Negatif	Şüpheli	Pozitif	Negatif
Kont (n=8)	-	-	8	-	1	7
BACTEC Poz (n=104)	1	97	6	3	37	64
Neg (n=1625)	13	1	1611	-	4	1621

TABLO - II
BACTEC ve LJ Kültürlerinde Üreyen Mikobakterilerin (n=97) Üreme Gün Sayıları ile
Boyalı Preparat İnceleme sonuçları arasındaki ilişki

	Boyalı preparat inceleme sonuçları (n=97)					
	Negatif (n=59)	Şüpheli (n=3)	+ (n=13)	++ (n=8)	+++ (n=9)	++++ (n=5) Ort.
LJ	34.7	29.3	28.9	26.7	24.2	21.5
BACTEC	13.8	13.6	10.4	8.5	7.8	6.1

Ort.=Tüm izolatların (n=97) ortalama üreme gün sayısı

TARTIŞMA

Tüberküloz hastalarının erken tanıları, etkili ve düzenli tedavileri ve tedavilerinin uygun takipleri, tüberküloz kontrol programlarının en önemli öğeleridir. Tüberkülozun kesin tanısında "altın standart", etkenin kültürde üretilmesi olarak kabul edilmektedir. Birçok laboratuvar, kültür yöntemi olarak LJ gibi katı besiyerlerini kullanmasına karşın, sonuçların alınması 6-8 hafta gibi uzun bir süreyi gerektirmektedir. Sıvı besiyerleri, bu süreyi kısaltmıştır. Bu amaçla, *M.tuberculosis*'in saptanması için gerekli süreyi ortalama 8-18 güne indiren MB/BacT (Organon Teknika, Turnhout, Belçika), MGIT, BACTEC 460 TB ve BACTEC 9000 MB (Becton Dickinson Diagnostic Instruments, Sparks, MD, A.B.D.) gibi otomatize sistemler geliştirilmiştir (9, 10).

Boyalı preparatların mikroskopik incelemesi kolay ve hızlı bir yöntem olmasına rağmen düşük duyarlılık oranına sahiptir. Kültür, boyalı preparatın mikroskopik incelemesine göre oldukça duyarlıdır ve örneğin mililitresindeki 10 basil bile saptanabilmektedir. Ülkemizdeki rutin klinik laboratuvarların çoğunluğu hala tanıyı, AFB yayma ve genellikle LJ gibi katı besiyerlerinde yapılan kültür ile koymaktadır. Önceki yapılmış çalışmalar, sıvı besiyerlerinin katı besiyerlerine göre mikobakterileri üretme yönünden daha hassas olduğunu göstermiştir (11, 12, 13). BACTEC 460 TB kültür sisteminde, kültür şişelerinin okutma işlemlerinin otomatize olmaması, çapraz kontaminasyon riskinin bulunması, radyoaktif atıkların birikimi söz konusu olduğundan bu sistemin kullanılabilirliği kısıtlanmaktadır (13). Belirtilen dezavantajlarına rağmen, mikobakterilerin izolasyon sürelerini 10-14 güne indirmesi, tanıda yüksek duyarlılığı, MTC ile MOTT izolatlarını birbirinden ayırt edebilmesi, MTC üyelerine antitüberküloz duyarlılık testlerinin uygulanabilir olması nedeniyle BACTEC 460 TB kültür yöntemi tüm dünyada altın test olarak kabul görmekte ve yeni geliştirilen kültür yöntemlerinin karşılaştırılmasında standart olarak kullanılmaktadır (10).

Orhan ve ark. (14), tüberküloz şüpheli hastalara ait 2710 örneğin %4.76'sında AFB yaymayı pozitif bulmuşlar, BACTEC 460 TB kültür sistemi ile %8.45'inde ise MTC üretmişlerdir. Özekinci ve ark. (15)'nin yaptıkları çalışmada tüberküloz şüphesi ile gönderilen 340 örneğin 34'ünde kültürde üreme saptamışlardır. EZN boyaması ile ise 16 olguda AFB görmüşlerdir. Kültürde üreyenlerin 21'i (%61.7) sadece BACTEC 12B besiyerinde, ikisi (%5.9) LJ besiyerinde, 11'i (%32.3) hem BACTEC 12B hem de LJ besiyerinde üretilmiştir. Kültürde üretilen 34 mikobakteri izolatının 32'sinin yapılan NAP testi ile MTC olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmamızda ise BACTEC

460 TB kültür sistemi ile pozitif saptanan 104 örneğin altısı (%5.8) LJ besiyerinde üretilmezken, LJ besiyerinde üreyen bir örnek BACTEC 460 TB kültür sistemi ile saptanamamıştır. Boyalı yaymanın mikroskopik incelemesinde AFB saptanan dört örnek, LJ besiyeri ve BACTEC 460 TB kültür sisteminde negatif değerlendirilmiş; AFB negatif saptanan 64 örnek ise BACTEC 460 TB kültür sistemi ile pozitif bulunmuştur. Bu durum, yukarıda belirtildiği gibi yöntemlerin duyarlılığı, özgüllüğü ve örnekteki bakteri sayısına bağlı olabileceği gibi özellikle az sayıda bakteri içeren örneklerde bakterinin örnek içinde eşit dağılması ile açıklanabilir.

Roggenkamp ve ark. (16) çalışmalarında, örneklerde mikobakterilerin ortalama üreme zamanını BACTEC 460 TB kültür sisteminde 15.4, LJ besiyerinde ise 29.8 gün olarak belirlemişlerdir. Kocagöz ve ark. (17) çalışmalarında, ürettikleri 50 MTC izolatının AFB yayma pozitifliğinin artışının derecesiyle ters orantılı olarak BACTEC ve LJ besiyerlerinde üreme gün sayılarının azaldığını belirtmişlerdir. AFB yayma +, ++, +++, +++++ durumlarına göre, ortalama üreme gün sayılarını sırasıyla BACTEC 460 TB kültür sisteminde 10.0, 9.3, 8.6 ve 4.5 (ortalama 8.3 gün) ve LJ besiyerinde 27.4, 26.9, 23.7 ve 22.0 (ortalama 25.7 gün) olarak belirlemişlerdir. Anargyros ve ark. (7) ise AFB yayma pozitif örneklerde mikobakterilerin ortalama üreme zamanını BACTEC 460 TB kültür sistemi ile 14.1 ± 11.7 , LJ besiyerinde 23.9 ± 10.0 gün olarak bulmuşlar, AFB yayma negatif örneklerde mikobakterilerin ortalama üreme zamanını ise aynı kültür yöntemlerinde sırasıyla 21.0 ± 6.4 ve 32.5 ± 7.6 gün olarak saptamışlardır. AFB yayma derecelendirmesinde pozitiflik oranı arttıkça, bakteri sayısındaki artışa paralel olarak mikobakterilerin besiyerlerinde ortalama üreme zamanları kısalmaktadır. BACTEC 7H12B sıvı besiyerinin sekizinde, LJ besiyerinin ise 13'ünde kontaminasyon görülmüştür. BACTEC 460 TB kültür sisteminde kontamine olan örneklerin beşinde dekontaminasyon işlemi ile kontaminasyon ortadan kaldırılmıştır.

Mikobakteriyoloji laboratuvarımıza tüberküloz şüphesi ile gönderilen örnek sayısında her yıl artış olmasına rağmen, üreme oranlarında bir fark gözlenmemiştir. Yapılan benzer çalışmalarda *M.tuberculosis* izolasyon oranları %4.85-14 olarak belirlenmiş olup 2002 yılı izolasyon oranımız %4.7 olarak hesaplanmıştır (14, 18, 19).

Antitüberküloz ilaçlara mikobakterilerin artan ilaç direnci, tedavinin etkili bir şekilde yapılabilmesini engellemekte ve dolayısıyla duyarlılık testlerinin yapılmasını gerekli hale getirmektedir. *M.tuberculosis*, daha önce vurgulandığı gibi yavaş çoğalan bir bakteri olduğundan duyarlılık testlerinin klasik kültür yöntem-

leri yerine daha kısa sürede sonuç veren hızlı otomatize kültür yöntemleri ile yapılması gerekmektedir. Laboratuvarımızda 2002 yılı içinde saptanan MTC üyelerinin antitüberküloz ilaçlara dirençlilik oranları, önceki yıllardaki (1998-2001 yıllarını kapsayan dört yıllık rapor) (20) dirençlilik oranlarımız ile karşılaştırıldığında (Tablo 4) "herhangi bir ETB direnci"nde düşük seviyede bir azalmanın olduğu, ancak "herhangi bir STR, RIF ve INH dirençleri" ile "toplam herhangi bir ilaca direnç" oranlarında bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Aynı şekilde 2002 yılındaki "sadece INH ve STR direnç" oranları önceki yıllarla karşılaştırıldığında birbirine yakın oldukları gözlenirken "sadece RIF ve ETB direnci" hiç saptanmamıştır. Yine sadece 2001 yılı dikkate alındığında %4.8 olan MDR ilaç direncinde 2002 yılı içinde bir azalmanın (%1.6) olduğu söylenebilir.

BACTEC 460 TB kültür sistemi kullanılarak yapılan Türkiye'nin altı farklı bölgesinden altı üniversite hastanesinin katıldığı ve altı yıllık verilerin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, *M.tuberculosis*'in izolasyon oranı %6.1, "herhangi bir ilaca direnç oranı" %30.4 olduğu bulunmuştur (21). Aynı çalışmada *M.tuberculosis* izolatlarının INH'ye %8.1, STR'ye %2.5, RIF'e %1.3 ve ETB'ye %1.6 oranlarda dirençli oldukları saptanmıştır. Bulgularımız ile karşılaştırdığımızda; "herhangi bir ilaca direnç"

oranımız (%12.7) oldukça düşük olmakla beraber "herhangi bir INH (%11.1) direnç" oranımız yüksek ve "herhangi bir STR, RIF ile ETB'ye direnç" oranlarımız ise (sırasıyla %4.8, %1.6, %1.6) birbirine yakın bulunmuştur.

Antitüberküloz ilaçlara direnç, modern tüberküloz tedavisinin başarısını tehdit eden ciddi bir sorundur. Ülkemizde ne yazık ki ilaç direnç paterni gösteren güvenilir raporlar bulunmamaktadır. Tüm ülkeyi temsil eden bir ilaç direnç çalışması olmamasına rağmen, ülkemizde gerek hastanelerde gerekse bazı bölgelerde yapılan çalışmalarda, antitüberküloz ilaçlara direnç oranlarının yüksek bulunduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, yapılan bazı çalışmalarda antitüberküloz ilaç duyarlılığı farklı yöntemlerle test edilmiş veya kullanılan ilaç konsantrasyonları belirtilmemiştir. Birçok çalışmada standart ve ortak miktarda ilaç konsantrasyonları kullanılmadığından direnç oranlarının karşılaştırılmalı olarak yorumlanması mümkün olmamaktadır.

BACTEC 460 TB kültür sistemi ile yapılan yurtiçi çalışmalar (Tablo-5) gözden geçirildiğinde INH (%5.9-%33.0), ETB (%1.1-%14.3) ve RIF (%0.5-%12.5) direnç oranları birbirinden oldukça farklılık göstermektedir. STR (%2.5-%5.0) direnç oranlarının ise birbirine benzer oranlarda olduğu saptanmıştır. Bu oranlar, ülkemizdeki antitüberküloz ilaç direnç oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir.

TABLO - IV
BACTEC 460 TB Kültür Sistemi ile 2002 Yılı İçinde Laboratuvarımızda Saptanan MTC İzolatlarının (n=63) Antitüberküloz İlaçlara Duyarlılık Durumlarının 1998-2001 Yılları Sonuçları (Kaynak No: 20) ile Kıyaslanması

Yıl	1998	1999	2000	2001	2002
Hastaların sayısı	115	144	107	104	63
Hepsi duyarlı	101 (%87.8)	119 (%82.6)	94 (%87.9)	86 (%82.7)	55 (%87.3)
Herhangi bir STR direnci*	4 (%3.5)	7 (%4.9)	5 (%4.7)	5 (%4.8)	3 (%4.8)
Herhangi bir INH direnci*	7 (%6.1)	13 (%9.0)	11 (%10.3)	15 (%14.4)	7 (%11.1)
Herhangi bir RIF direnci*	2 (%1.7)	2 (%1.4)	3 (%2.8)	5 (%4.8)	1 (%1.6)
Herhangi bir ETB direnci*	4 (%3.5)	10 (%6.9)	5 (%4.7)	6 (%5.8)	1 (%1.6)
Sadece STR direnci	3 (%2.6)	4 (%2.8)	-	2 (%2.0)	1 (%1.6)
Sadece INH direnci	5 (%4.3)	8 (%5.6)	5 (%4.7)	7 (%6.7)	5 (%7.9)
Sadece RIF direnci	1 (%0.9)	2 (%1.4)	-	-	-
Sadece ETB direnci	2 (%1.7)	5 (%3.5)	2 (%1.9)	1 (%1.0)	-
Toplam tek ilaç direnci	11 (%9.6)	19 (%13.2)	7 (%6.5)	10 (%9.6)	6 (%9.5)
Toplam INH+RIF direnci (MDR)	-	-	3 (%2.8)**	5 (%4.8)**	1 (%1.6)***
INH+ETB	2 (%1.7)	3 (%2.1)	-	2 (%1.9)	-
INH+STR+ETB	-	1 (%0.7)	1 (%0.9)	1 (%1.0)	-
INH+STR	-	1 (%0.7)	2 (%1.9)	-	1 (%1.6)
STR+RIF	1 (%0.9)	-	-	-	-
STR+ETB	-	1 (%0.7)	-	-	-
MDR dışındaki çoklu ilaca direnç	3 (%2.6)	6 (%4.2)	3 (%2.8)	3 (%2.9)	1 (%1.6)
Herhangi bir ilaca direnç	14 (%12.2)	25 (%17.4)	13 (%12.1)	18 (%17.3)	8 (%12.7)

* Aynı anda diğer bir primer antitüberküloz ilaca da dirençli olabilir.

** İzolatlardan ikisi aynı zamanda ETB ve STR'ye de dirençlidir.

*** İzolat, aynı zamanda ETB ve STR'ye de dirençlidir.

TABLO - V
BACTEC 460 TB Kültür Sistemi ile Ülkemizde Yapılan Bazı Direnç Çalışmalarında MTC İzolatlarının İlaç Konsantrasyonları ve Direnç Oranları

Çalışmalar (Kaynak)	Yıllar	İlaç konsantrasyonları				Direnç oranları			
		INH	STR	RIF	ETB	INH	STR	RIF	ETB
Balcı ve ark. (18)	1994/98	0.2	6.0	2.0	7.5	10.6	4.5	0.5	2.0
Yaman ve ark. (19)	1992-93	0.2	6.0	2.0	7.5	16.9	2.7	12.5	14.3
Orhan ve ark. (14)	1998/2001	0.2	6.0	2.0	7.5	13.9	3.4	2.9	1.9
Kısa ve ark. (20)	1998-2001	0.1	2.0	2.0	2.5	9.8	4.5	2.6	5.3
Uzun ve ark. (22)	1993	0.2	6.0	2.0	7.5	33.0	5.0	5.0	2.0
Taşova ve ark. (23)	1993-95	0.2	6.0	2.0	7.5	5.9	4.6	3.8	1.1
Kartaloğlu ve ark. (24)	1999-2000	0.1	2.0	2.0	2.5	14.8	2.5	3.0	10.7
Tansel ve ark. (25)	1999-2001	0.1	2.0	2.0	2.5	9.0	4.5	2.2	1.5
Sunulan çalışma	2002	0.1	2.0	2.0	2.5	12.7	4.8	1.6	1.6

Ana hedefi, tüberküloz infeksiyon insidansını düşürmek olan "Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı"nın en önemli elemanlarından birisi, mikobakteriyoloji laboratuvarlarıdır. Türkiye'nin antitüberküloz ilaçlara direnç oranlarının tam olarak belirlenmesi ve buna bağlı olarak uygun tedavi protokollerinin geliştirilebilmesi için mikobakteri laboratuvarlarının yöntem ve ilaç konsantrasyonları yönünden standardize edilmesi gereklidir. Sağlıklı epidemiyolojik verilerin ortaya çıkartılması, tüberküloz kontrol programını desteklemek açısından kaçınılmaz görünmektedir.

Dirençli tüberküloz olgularının toplum içindeki varlığı, gelecekte antitüberküloz ilaçlarına karşı primer direnç sorununun daha ciddi boyutlara gelebileceğini düşündürmektedir. Tedavi edilmeyen olgular ilaçlara hassas basille başkalarının enfekte olmalarına neden olup sonunda ölümlerken, yetersiz olarak tedavi edilen olgular uzun süre yaşamakta, fakat kronikleşip dirençli basille çok sayıda kişiyi enfekte etmektedirler. Tedavisi oldukça zor ve pahalı olan MDR tüberküloz olguları ülkemizde de tüberküloz kontrolünün diğer bir problemidir.

KAYNAKLAR

1. Albay, A., Kısa, O., Baylan, O., Dogancı, L.: Evaluation of FASTPlaqueTB for the rapid diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*, Baskıda, 2003.
2. Kılıçaslan, Z.: Dünyada Tüberküloz Kontrolü: Türkiye'deki durum. 4. Ulusal Mikobakteri Simpozyumu, 31 Ekim-2 Kasım 2002, Abant, s: 69-78.
3. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug resistance surveillance 1994-1997 (<http://www.who.int/gtb/publications/dritw/summary.html>).
4. Tenover, F.C., Crawford, J.T., Huebner, R.E., et al.: The resurgence of tuberculosis: Is your laboratory ready? *J Clin Microbiol* 1993; 31: 767-70.
5. Kent, B.D., Kubica, G.P.: *Public Health Mycobacteriology: a guide for the level III laboratory*. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, Atlanta, 1985: 1-207
6. Siddiqi, S.H.: Procedure for primary isolation of mycobacteria from clinical specimens, pp: II.1-II.13, In: BACTEC TB system product and procedure manual. 1989, Becton Dickinson, Maryland.
7. Anargyros, P., Astill, D.S.J., Lim, I.S.L.: Comparison of improved BACTEC and Löwenstein-Jensen media for culture of mycobacteria from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1288-91.
8. Pablos-Mendez, A., Raviglione, M.C., Laszlo, A., et al.: Global surveillance for antituberculosis drug resistance 1994-1997. *World Health Organisation-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance*. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641-9.
9. Mikhailovich, V., Lapa, S., Gryadunov, D., et al.: Identification of rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains by hybridization, PCR, and ligase detection reaction on oligonucleotide microchips. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2531-40.
10. Brunello, F., Favari, F., Fontana, R.: Comparison of the MB/BacT and BACTEC 460 TB systems for recovery of Mycobacteria from various clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1206-9.
11. Mirovic, V., Lepsanovic, Z.: Evaluation of the MB/BacT system for recovery of mycobacteria from clinical specimens in comparison to Lowenstein-Jensen medium. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 709-14.

12. Samra, Z., Kaufman, L., Bechor, J., Bahar, J.: Comparative study of three culture systems for optimal recovery of mycobacteria from different clinical specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 750-4.
13. Piersimoni, C., Scarparo, C., Cichero, P., De Pezzo, M., Covelli, I., Gesu, G., Nista, D., Scagnelli, M., Mandler, F.: Multicenter evaluation of the MB-Redox medium compared with radiometric BACTEC system, mycobacteria growth indicator tube (MGIT), and Lowenstein-Jensen medium for detection and recovery of acid-fast bacilli. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 293-9.
14. Orhan, G., Zer, Y., Balcı, İ., Bayram, A., Korkmaz, G.: Mikobakteriyoloji laboratuvarında incelenen örneklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2002; 33: 225-9.
15. Özekinci, T., Mete, M., Akpolat, N., Atmaca, S., Gül, K.: Tüberküloz tanısında Ehrlich Ziehl Neelsen, Fluorokrom yöntemleri ile BACTEC ve Löwenstein Jensen kültür yöntemlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi. 4. Ulusal Mikobakteri Simpozyumu, 31 Ekim-2 Kasım 2002, Abant, P-5, s: 177.
16. Roggenkamp, A., Hornef, M.W., Masch, A., Aigner, B., Autenrieth, I.B., Heesemann, J.: Comparison of MB/BacT and BACTEC 460 TB systems for recovery of mycobacteria in a routine diagnostic laboratory. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3711-2.
17. Kocagoz, T., Alp, A., Albay, A.: A new rapid non-radioactive medium for culturing mycobacteria, that also enable visually differentiation of mycobacterial growth from contamination. *American Society for Microbiology General Meeting, Los Angeles: USA, Poster, May 21-25, 2000.*
18. Balcı, İ., Bayram, A., Filiz, A.: Mycobacterium tuberculosis'de birinci seçenek ilaçlara direnç. *İnfeksiyon Dergisi* 1999; 13: 521-5.
19. Yaman, A., Dündar, İ.H., Aksungur, P., Apan, T.Z.: Mycobacterium tuberculosis'in izolasyonunda BACTEC sistemi ile Löwenstein-Jensen'in kıyaslanması ve ilaç hassasiyetlerinin BACTEC ile değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1994; 28: 189-98.
20. Kısa, O., Albay, A., Baylan, O., Balkan, A., Dogancı, L.: Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a retrospective study from 2000-bed teaching hospital in Ankara, Turkey. *Int J Antimicrob Ag, Baskıda*, 2003.
21. Hascelik, G., Ercis, S., Ozakin, C., et al: Is Mycobacterium tuberculosis still a problem in Turkey? *American Society for Microbiology, 101th General meeting May 20-24, 2001, Florida, USA, p: 235.*
22. Uzun, M., Kiraz, M., Kaya, D., Aktan, G., Kasımoğlu, Ö.: Mycobacterium türlerinin antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları. *Ankem Dergisi* 1993; 7: 273-6.
23. Taşova, Y., Yaman, A., Saltođlu, N., Erdurak, O., İnal, S., Dündar, İ.H.: The rates of resistance to antituberculosis drugs: Results from the central laboratory. *Balcalı Hospital of Çukurova University. Turkish J Infect* 1997; 11: 191-6.
24. Kartaloğlu, Z., Bozkanat, E., Öztürkeri, H., Okutan, O., İlvan, A.: BACTEC yöntemi kullanılarak primer antitüberküloz ilaç direnci saptanan 365 tüberküloz olgusu. *Solunum* 2002; 4: 443-8.
25. Tansel, Ö., Yüksel, P., Kulođlu, F., Akata, F.: Mycobacterium tuberculosis suşlarının antitüberküloz ilaçlara direnci: Trakya Üniversitesi Hastanesi'nin iki yıllık sonuçları. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17: 23-6.