

Zonguldak ilinde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının BACTEC MGIT 960 sistemi ile belirlenmesi

Determination of susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Zonguldak to primary antituberculosis drugs by BACTEC MGIT 960 system

Osman Aydın¹, Füsün Beğendik Cömert¹, Canan Külâh¹, Elif Aktaş¹, Vildan Sümbüloğlu²

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ²Biyoistatistik Anabilim Dalı, Zonguldak

ÖZET

Bu çalışmada Zonguldak ilinde 2003-2005 yılları arasında izole edilmiş olan 125 *M. tuberculosis* suşunun primer antitüberküloz ilaçlara (streptomisin, izoniyazid, rifampisin, etambutol) duyarlılıkları BACTEC MGIT 960 yöntemiyle belirlenmiştir. Suşların 87'si (%69.6) primer antitüberküloz ilaçların tümüne duyarlı, 38'si (% 30.4) en az bir ilaca dirençli ve 4'ü (%3.2) ilaçların tümüne dirençli bulunmuştur. Değerlendirmeye alınan suşlar için genel direnç oranları streptomisin, izoniyazid, rifampisin, etambutol için sırasıyla %19.2, %23.2, %8.0, %4.0 ve çok ilaca direnç %8.0 olarak bulunmuştur. Streptomisin, izoniyazid, rifampisin, etambutol için daha önce tedavi alan ve tedavi almayan hastalarda belirlenen direnç oranları sırasıyla %50.0, %42.9, %35.7, %14.3 ve %13.1, %18.2, %2.0 %3.0 olmuştur. Daha önce tedavi almamış hastalarda çok ilaca direnç oranı %2 iken bu oran daha önce tedavi almış hastalarda %35,7 olarak saptanmıştır. Suşların 10'u (%8) iki ilaca dirençli, 4'ü (%3.2) üç ilaca dirençli ve 4'ü (% 3.2) dört ilaca dirençli olarak bulunmuştur. Sadece streptomisine dirençli 8 (%6.4) suş, sadece izoniyazide dirençli 12 (% 9.6) suş belirlenmiş, sadece rifampisin ve sadece etambutole dirençli suş gözlenmemiştir.

Anahtar sözcük: *M. tuberculosis*, primer antitüberküloz ilaç direnci

SUMMARY

In this study , resistance rates of 125 *M.tuberculosis* strains isolated in Zonguldak between 2003-2005, to primary antituberculosis drugs were determined by BACTEC MGIT 960 system. While 87 (69,6 %) of the isolates were susceptible to all of the drugs tested, 38 (30,4%) were resistant to at least one drug and four (3,2%) were resistant to all of the drugs. Of the isolates tested, 19,2%, 23,2%, 8,0% and 4,0% were resistant to streptomycine, isoniazide , rifampicine and ethambutole, respectively. Eight percent of the isolates were multiple-drug resistant. The primary resistance rates for streptomycine, isoniazide , rifampicine and ethambutole were found as 13,1 %, 18,2%, 2,0% and 3,0%, respectively while secondary resistance rates for the same drugs were 50,0%,42,9 %, 35,7% and %14,3, respectively. The rate of multiple drug resistance was 2% in new cases while it was 35,7% in patients with the history of previous antituberculosis treatment. Of all the isolates, 10 (8%) were resistant to two drugs while four (3,2%) were resistant to three drugs and four (3,2%) were resistant to four drugs. Eight isolates were only streptomycine resistant (6,4 %) and 12 isolates were only izoniazid resistant (9,6 %) while there were no isolates resistant to only rifampicine or ethambutole.

Keywords: *M. tuberculosis*, primary antituberculosis drug resistance

GİRİŞ

Tüberküloz hastalığı, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen günümüzde halen önemi korumaktadır. 1980'li yıllardan itibaren, özellikle de HIV enfeksiyonunun ortaya çıkması ile hem tüberküloz insidansında, hem de dirençli suşlarla oluşan enfeksiyon oranlarında artış gözlenmektedir (1). Gelişmekte olan ülkelerde uygulanan tüberküloz ile mücadele programlarının çok ilaca dirençli tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde başarısız olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, standart tedavi protokolü yerine her hastaya antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre özgül tedavi düzenlenmesi ve gerektiğinde ikincil seçenek ilaçların kullanılması önerilmektedir. Amerika Hastalık Kontrol Merkezi (Center for Disease Control: CDC), tüberküloz düşünülen bir hastanın örneği laboratuvara kabul edildikten sonra ortalama 28-30 gün içinde *M. tuberculosis* kompleksi için duyarlılık testlerinin sonuçlandırılmasını önermektedir (2). Hastalığın erken tanısı ve primer antitüberküloz ilaç duyarlılığının hızlı bir şekilde saptanması çok ilaca dirençli kökenlerin kontrolünde ve etkili tedavide yaşamsal bir rol oynamaktadır. Euro-TB 2000 raporuna göre ülkemizdeki yeni tanı konulan vakaların %3-4.5'inin çok ilaca dirençli tüberküloz olduğu bildirilmektedir (3).

Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara bakıldığında antitüberküloz ilaçlara duyarlılığın coğrafi bölgeler arasında farklılık gösterdiği görülmektedir (4,5,6). Bu konudaki bilgilerin güncellenmesi bakımından daha yeni ve çok sayıda veriye gerek duyulmaktadır. Batı Karadeniz Bölgesinden 1989 yılından bu yana bu konuda bir bildirim yapılmamıştır. Bu çalışmada Zonguldak ili ve çevresinde 2003-2005 yılları arasında tüberküloz ön tanımlı hastalardan izole edilen *M. tuberculosis* suşlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2003-2005 yılları arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Zonguldak Verem Savaş Dispanseri (ZVSD) ve Karadeniz Ereğli Verem Savaşı Dispanseri'ne (EVSD) başvuran tüberküloz ön tanımlı hastaların çeşitli klinik örneklerindeki izole edilen (Tablo 1) 125 *M. tuberculosis* kompleksi suşunun primer antitüberküloz ilaçlara (streptomisin, izoniyazid, rifampisin, etambutol) duyarlılık durumu BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, USA) sistemi ile araştırılmıştır.

Tablo 1. Çalışmaya alınan suşların örneklerle göre dağılımı

Hasta örneği	Sayı	(%)
Balgam	94	75.2
Bronkoalveoler lavaj(BAL)	13	10.4
Doku	6	4.8
Plevra sıvısı	3	2.4
Periton sıvısı	3	2.4
İdrar	2	1.6
Beyin omurilik sıvısı(BOS)	1	0.8
Sinovyal sıvı	1	0.8
Açlık mide sıvısı (AMS)	1	0.8
Trakeal aspirat	1	0.8
Toplam	125	100.0

Örneklerin homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemi N-Asetil-L-Sistein (NALC) ve sodyum hidroksit (NaOH) karışımı kullanılarak yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testi üretici firma önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. En az izoniyazid ve rifampisine dirençli olan suşlar çok ilaca dirençli olarak tanımlanmıştır.

Kalite kontrol

Duyarlılık testlerinde kalite kontrol olarak, denen ilaçlara duyarlı olduğu bilinen *M. tuberculosis* ATCC 27294 (H37Rv) suşu kullanılmıştır. Ayrıca, Dünya Sağlık Örgütü Roma Supranational Tüberküloz Referans Laboratuvarı ve Refik

Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Tüberküloz Araştırma Laboratuvarlarının işbirliği ile hazırlanan kalite kontrol programı dahilinde, antitüberküloz ilaç duyarlılığı çalışan laboratuvarların yeterlilik kontrolü için gönderilen 20 suş kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü Dış Kalite Kontrol değerlendirme kriterlerine göre minimum %90 uyum yeterli kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analizler

Veriler SPSS for Windows (version 11.0) paket programı kullanılarak bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Ortalama değerler “aritmetik ortalama \pm standart sapma” olarak gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda “bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi”, kategorik verilerin karşılaştırılmasında “Fisher's Exact Test” kullanılmıştır. Analiz sonuçları % 95 güven aralığında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Zonguldak ili, İl Sağlık Müdürlüğü verileri değerlendirilerek ilimizde tüberküloz insidansının 2002 yılında 23/100000, 2003 yılında 25/100000, 2004 yılında 20/100000 ve 2005 yılında 20/100000 olduğu belirlenmiştir.

Çalışılan suşların izole edildikleri hastaların 101'inin (%80.8) erkek, 24'ünün (%19.2) kadın olduğu, 99'unun (%79.2) yeni tanı konulmuş, 14'ünün (%11.2) daha önce tanı konulmuş ve tedavi almış hastalar olduğu gözlenmiştir. Oniki (%9.6) hastanın klinik bilgilerine ulaşılamamıştır.

İzole edilen suşların primer antitüberküloz ilaçlara karşı belirlenen direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. Suşların 87'si (%69.6) primer antitüberküloz ilaçların tümüne duyarlı iken, 38'si (%30.4) en az bir ilaca dirençli ve 4'ü (%3.2) ilaçların tümüne dirençli bulunmuştur. Çok ilaca dirençli suş oranı %8.0 (10/125) olarak belirlenmiştir.

Solunum örneklerinden izole edilen suşlarda primer antitüberküloz ilaçlara direncin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Hasta yaşları ile ilaç direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 2. İncelenen suşlarda yıllara göre primer antitüberküloz ilaçlara direnç durumu

Yıl	Suşsayısı	SM	İNH	RİF	EMB
		Sayı (%)			
2003	45	9 (20.0)	15(33.3)	4 (8.0)	1 (2.0)
2004	37	8 (21.6)	7(18.9)	3 (8.1)	1 (2.7)
2005	31	4 (12.1)	5 (16.1)	2 (6.5)	2 (6.5)
Toplam*	125	24(19.2)	29(23.2)	10 (8.0)	5 (4.0)

SM: Streptomisin, İNH:İzoniiazid, RİF:Rifampisin, EMB:Etambutol.
*Oniki hastanın klinik bilgilerine ulaşılamamıştır.

Yeni tanı alan hastalar ile önceden tüberküloz tanısı almış ve antitüberküloz tedavi uygulanmış hastalardan elde edilen suşlarda belirlenen ilaç dirençleri (primer ve sekonder direnç) Tablo 3' de gösterilmiştir. Daha önce tedavi almış hastalarda ilaç direnci istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Daha önce tedavi almamış hastalarda çok ilaca direnç oranı %2 (2/99) iken bu oran daha önce tedavi almış hastalarda %35,7(5/14) olarak saptanmıştır.

Tablo 3. İncelen suşlarda belirlenen primer ve sekonder direnç oranları.

İLAC	PRİMER DİRENÇ Sayı (%)	SEKONDER DİRENÇ Sayı (%)
Streptomisin	13 (13.1)	7 (50.0)
İzoniiazid	18 (18.2)	6 (42.9)
Rifampisin	2 (2.0)	5 (35.7)
Etambutol	3 (3.0)	2 (14.3)

Suşların 10'u (%8) iki ilaca dirençli, 4'ü (%3.2) üç ilaca dirençli ve 4'ü (%3.2) dört ilaca dirençli olarak bulunmuştur (Tablo 4). Sadece streptomisine dirençli suş 8 (%6.4), sadece izoniiazide dirençli suş 12 (%9.6) iken sadece rifampisin ve sadece etambutole dirençli suş belirlenmemiştir.

Tablo 4. Birden çok ilaca dirençli *M. tuberculosis* suşları.

	Sayı	(%)
INH+RİF	2	1.6
INH+SM	7	5.6
EMB+SM	1	0.8
RİF+SM+INH	4	3.2
EMB+RİF+SM+INH	4	3.2

Dünya Sağlık Örgütü Dış Kalite Kontrol değerlendirme kriterlerine göre BACTEC MGIT 960 sisteminin streptomisin, izoniyazid ve rifampisin için yeterliliği kabul edilebilir düzeyde (minimum %90), etambutol için yeterliliği %85 olarak belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Primer antitüberküloz ilaçlara direnç dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorundur. Ülkemizdeki direnç oranlarını ortaya koymak için ülke genelini kapsayan planlı çalışmalar bulunmamaktadır. Farklı sağlık kuruluşlarının yaptığı bağımsız çalışmaların verilerinin karşılaştırılmasında ise kullanılan yöntemlerin ve sonuçların sunum biçimlerinin farklılıkları gibi sıkıntılar yaşanmaktadır (7,8). Ülkemizde direnç durumunu yansıtan en kapsamlı çalışma Yolsal ve ark. (8) retrospektif olarak yaptıkları meta-analiz çalışmasıdır. Bu çalışmada streptomisin, rifampisin, izoniyazid ve etambutol gibi antitüberküloz ilaçlara kültür pozitif olgulardaki direnç sıklıkları 1984-1989 ve 1990-1995 yılları için incelenmiş, ülkemizde bu konuda yayınlanmış olan 21 makale ve 27959 suş değerlendirilmiştir. 1984-1989 yılları arasında belirlenen total direnç oranları streptomisine %22.5, rifampisine %22.3, izoniyazide %27.8 ve etambutole %7.8, 1990-1995 yılları arasında ise total direnç sırasıyla %17.9, %22.1, %23.8 ve %7.7 olarak belirtilmiştir (8). Yapılan diğer çalışmaların bir dökümünü çıkardığımızda ülkemizde karşılaşılan TB vakalarının yaklaşık olarak 1/3'nün herhangi bir primer antitüberküloz ilaca dirençli olma olasılığı bulunduğu gözlenmektedir (Tablo 5). Ülkemizde en az bir ilaca dirençli suş oranları, DSÖ'nün 2004 yılı raporun-

da bildirilen, dünya ortalama direnç oranlarının (%10.4) üzerindedir (9). Bizim çalışmamızda herhangi bir primer antitüberküloz ilaca dirençli olma oranı % 30.4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 125 izolat incelenmiş olup, bu sayı Zonguldak ilinde izole edilen suşların %30.9'nu (125/404) temsil etmektedir.

Çalışmamızda 2003, 2004 ve 2005 yıllarında primer antitüberküloz ilaçlara direnç oranlarının yıllara göre farklılıklar gösterdiği belirlenmiş, ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.5$).

Çalışmamızda streptomisin, rifampisin, izoniyazid ve etambutol için belirlenen primer ve sekonder ilaç direnç oranları sırasıyla %13.1, %2, %18.2, %3 ve %50, %35.7, %42.9, %14.3 olmuştur. Primer ilaç direnci ile sekonder ilaç direnci arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Primer ve sekonder direnç oranları arasında görülen belirgin farklılıklar uygun tedavi planlanmasının önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Çalışmamızda en yüksek primer ilaç direnci izoniyazid için belirlenmiştir.

Tablo 5. Ülkemizde değişik il veya bölgelerde yapılmış çalışmalarda belirlenmiş olan herhangi bir ilaca direnç oranları.

Çalışmanın Yapıldığı İl veya Bölge	Suş Sayısı	Herhangi bir ilaca direnç oranı yüzde (%)	Tarih	Kaynak
Zonguldak	125	30.4	2002-2005	Bizim çalışmamız
Ankara	3319	9.2	1976-1997	Bengisun ve ark. (10)
Manisa	355	21.1	1997-2003	Surucuoğlu ve ark. (11)
Gaziantep	264	40.6	1995-1999	Balcı ve ark. (6)
Ege bölgesi	49	20.9	1999-2001	Güneri ve ark. (12)
İzmir	980	24.0	1999	Senol ve ark. (4)
İzmir	1006	16.5	2001	Senol ve ark. (4)
Malatya	88	32.9	2000	Durmaz ve ark. (7)
Trakya	214	49.0		Karabay ve ark. (13)
Edirne	134	11.8	1999-2001	Tansel ve ark. (14)
Edirne	70	56.0	1996	Otkun ve ark. (15)
Düzce	62	26.2	2000-2004	Ozturk ve ark. (16)
Elazığ	125	29.5	1989-1994	Çetinkaya ve ark. (17)(18)
Dođu Karadeniz	1388	40.6	1985-1990	Arseven ve ark. (18)
İsparta	108	26.6	1996-2000	Sözen H. (19)
Metaanaliz	15717	40.6	1984-1989	Yolsal ve ark. (8)
Metaanaliz	12242	37.6	1990-1995	Yolsal ve ark. (8)
GATA Ankara	470	14.9	1998-2001	Kısa ve ark. (20)
İstanbul	189	25.9	1997-2000	Talay ve ark (5)
İzmir	63	41.0	1989-1992	Yüce ve ark. (21)
Adana	393	32.3	1993-1995	Taşova ve ark. (22)(23)
VSD Bölge Laboratuvarları*	505	23.7	1999-2002	Sayđan ve ark. (23)
Tokat	39	43.5		Bulut ve ark (24)

* Trabzon, Kayseri, Van, İzmir, Denizli, Elazığ, Aksaray

Ülkemizde yapılmış olan diğer çalışmalarda (Tablo 6) genel olarak izoniyazid direncinin yüksek olduğu gözlenmektedir. Primer dirençte görülen artış her yeni tüberküloz vakasının primer antitüberküloz ilaçlara dirençli olma olasılığının arttığı anlamına gelmektedir. Tedavi planlanırken bunun dikkate alınması gerekmektedir. Yetersiz veya

yanlış tedavi sonucu nüks gelişen hastalarda gözlenen sekonder ilaç direncinin ülkemizde oldukça yüksek olduğu dikkati çekmektedir (Tablo 7). Ülkemizin değişik yörelerinde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışmamızda görülen sekonder ilaç direnç oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 6. Ülkemizde yapılan çalışmalarda belirlenen primer ilaç direnci oranları.

Kaynak	İl/Bölge	Tarih	Şuş sayısı	SM (%)	RIF (%)	İNH (%)	EMB (%)
Bizim çalışmamız	Zonguldak	2003-2005	99	13.1	2.0	18.2	3.0
Yolsal ve ark. (8)	Metaanaliz	1984-1989	368	8.8	5.7	14.4	2.2
Yolsal ve ark. (8)	Metaanaliz	1990-1995	2848	10.1	8.9	8.8	3.0
Doğan ve ark. (25)	Sivas	1999-2004	316	15.2	4.1	19.9	2.5
Güneri ve ark. (12)	Ege bölgesi	1999-2001	387		5.7	12.4	
Çetinkaya ve ark. (17)	Elazığ	1989-1994	125	16.6	7.6	11.5	1.2
Sözen H. (19)	Isparta	1996-2000	84	2.38	1.19	9.52	0.0
Surucuoğlu ve ark. (11)	Manisa	1997-2003	285	13.3	6.0	14.4	8.4
Talay ve ark. (5)	İstanbul	1997-2000	135	13.3	3.0	8.8	2.2
Oktun ve ark. (15)	Edirne	1996	44	32.0	11.0	30.0	9.0

Tablo 7. Ülkemizde yapılan çalışmalarda belirlenen sekonder ilaç direnci oranları.

Kaynak	İl/Bölge	Tarih	Şuş sayısı	SM (%)	RIF (%)	İNH (%)	EMB (%)
Bizim çalışmamız	Zonguldak	2003-2005	14	50.0	35.7	42.9	14.3
Yolsal ve ark. (8)	Metaanaliz	1984-1989	389	24.6	23.1	34.1	13.3
Yolsal ve ark. (8)	Metaanaliz	1990-1995	1962	17.7	31.9	30.9	13.7
Doğan ve ark. (25)	Sivas	1999-2004	69	5.8	10.1	26.1	4.3
Güneri ve ark. (12)	Ege bölgesi	1999-2001	87		19.5	26.4	
Çetinkaya ve ark. (17)	Elazığ	1989-1994		38.2	42.5	46.8	17.0
Sözen H. (19)	Isparta	1996-2000	24	0.0	12.5	33.33	12.5
Surucuoğlu ve ark. (11)	Manisa	1997-2003	67	22.4	22.4	28.9	19.4
Talay ve ark. (5)	İstanbul	1997-2000	54	18.5	22.2	22.2	13.0
Oktun ve ark. (15)	Edirne	1996	26	50.0	12.0	31.0	19.0

Zonguldak VSD'nin 1975-1984 ve 1984-1989 yılları arasında, Lowenstein-Jensen agar proporsiyon yöntemiyle yapmış oldukları çalışmalarda, streptomisin ve izoniyazid direnci sırasıyla %23, %18.5 ve % 6.8, %10.1 bulunmuştur (26). Kart ve ark.ları (27) Zonguldak ve Kayseri illerini kapsayan çalışmalarında 1972-1982, 1982-1991 ve 1992-999 yılları arasında streptomisin ve izoniyazid direncini sırasıyla %14.8-%9.8, %14.4-%14.2 ve %21,1-%14.4 olarak bildirilmişlerdir. Ancak bu çalışmada Zonguldak iline ait veriler ayrı olarak belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda

streptomisin ve izoniyazid direnci sırasıyla %19.2 ve %23.2 bulunmuştur. Bu oranların ilimiz için daha önce belirlenmiş direnç oranlarına göre yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bunun nedeninin zaman içerisinde oluşan hasta kayıt ve bildirim farklılıkları, yetersiz tedavi uygulamaları veya bu çalışmada önceki çalışmalardan farklı bir yöntem kullanılmış olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında (Tablo 8) bizim çalışmamızda elde edilen streptomisin ve izoniyazid direncinin yüksek, rifampisin ve etambutol direncinin ise or-

ta direnç düzeyinde olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada çok ilaca direnç oranı % 8 olarak bulunmuştur. Bu oran DSÖ 2004 yılı raporunda belirtilen dünya ortalama çok ilaca direnç oranından (%1.7) oldukça yüksektir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da dünya ortalamasının üzerinde oranlar elde edilmiştir. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Tüberküloz Referans ve Araştırma Laboratuvarı'nda 1999-2002 yılları arasında, yedi farklı bölge VSD Laboratuvarlarından (Trabzon, Kayseri, Van, İzmir, Denizli, Elazığ, Aksaray) gönderilen 505 suş değerlendirilerek çok ilaca direnç oranı %7.92 olarak bulunmuştur (23). Türkiye'deki ortalama çok ilaca dirençli tüberküloz olgu oranları açısından önemli olan bu çalışmada elde edilen sonuç ile bizim çalışmamızda bu-

lunan çok ilaca direnç oranının yakın olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak, ilimizde izole edilen suşlarda belirlediğimiz primer ve sekonder direnç oranlarının yanı sıra çok ilaca dirençli tüberküloz olgu oranları Dünya Sağlık Örgütü'nün öngörülebilir düzeyinden yüksek bulunmuştur. Sonuçlarımız ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında primer ilaç direncinin orta düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir. Suşlarımızda en yüksek primer ilaç direnci izoniyazid için belirlenmiştir. Suşlarımızda belirlenen sekonder ilaç direnci oranları primer ilaç direnç oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş, bu sonuçlar tedavi uyumunun yetersizliği konusuna dikkati çekmiştir.

Zonguldak ilinde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının BACTEC MGIT 960 sistemi ile belirlenmesi

Tablo 8. Ülkemizde yapılan çalışmalarda belirlenen toplam direnç oranları

İlaç	Suş sayısı	SM (%)	RİF (%)	İNH (%)	EMB (%)	Tarih	Bölge
Bizim çalışmamız	125	19.2	8.0	23.2	4.0	2003-2005	Zonguldak
ZVSD (26)	735	23.0		18.0		1975-1984	Zonguldak
ZVSD (26)	59	6.8	5.0	10.1	1.7	1984-1989	Zonguldak
Kart ve ark. (27)	2172	14.8		9.8		1972-1981	Zonguldak-Kayseri
Kart ve ark. (27)	683	14.4	10.5	14.2	2.7	1982-1991	Zonguldak-Kayseri
Kart ve ark. (27)	863	21.1	10.6	14.4	2.4	1992-1999	Zonguldak-Kayseri
Kartaloglu ve ark. (28)	365	2.5	3.0	14.8	10.7	1999-2000	GATA İstanbul
Yolsal ve ark. (8)	15717	22.5	22.3	27.8	7.8	1984-1989	Meta-analiz
Yolsal ve ark. (8)	12242	17.9	22.1	23.8	7.7	1990-1995	Meta-analiz
Bengisun ve ark. (10)	3319	7.0	6.9	10.5		1976-1997	Ankara
Tansel ve ark. (14)	134	2.2	4.5	9.0	1.5	1999-2001	Edirne
Goral ve ark. (29)	203	16.7	6.4	23.6	3.9	1984-1989	Bursa
Goral ve ark. (29)	328	20.4	25.3	26.2	8.2	1990-1995	Bursa
Karabay ve ark. (13)	214	29.0	21.5	27.1	10.3		Trakya
Güneri ve ark. (12)	490		8.2	14.9		1999-2001	Ege bölgesi
Şenol ve ark. (4)	990	10.8	10.3	11.6	11.2	1999	İzmir
Şenol ve ark. (4)	1006	8.56	9.2	8.9	6.3	2000-2004	İzmir
Oztürk ve ark. (16)	62	11.3	4.8	8.0	0.0	2000-2004	Düzce
İşitmez ve ark. (30)	26	3.8		3.8		1996-2000	Afyon
Sözen H. (19)	108	1.86	3.71	14.82	2.78	1996-2000	Isparta
Surucuoğlu ve ark. (11)	355	14.9	9.0	9.8	16.9	1997-2003	Manisa
Doğan ve ark. (25)	385	5.2	5.2	21.0	2.9	1999-2004	Sivas
Bakıcı MZ ve ark. (31)	226	8.5	8.0	10.2	4.9	1987-1991	Sivas
Balcı ve ark. (6)	264	8.6	18.6	33.0	15.9	1995-1999	Gaziantep
Bayraktar ve ark. (32)	249	22.9	20.9	14.8	7.6	2000-2004	Trabzon
Kısa ve ark. (20)	470	4.5	2.6	9.8	5.3	1998-2001	GATA Ankara
Talay ve ark. (5)	189	14.8	8.5	12.6	5.3	1997-2000	İstanbul
Yüce ve ark. (21)	63	32.0	27.0	9.0	3.0	1993-1995	İzmir
Taşova ve ark. (22)	393	8.65	20.61	22.6	10.17	1993-1995	Adana
Otkun ve ark. (15)	70	39.0	11.0	30.0	13.0	1996	Edirne
Sayğan ve ark. (23)	505	9.1	13.2	13.2	3.36	1999-2002	R.S.H.M.*

*R.S.H.M.: Refik Saydam Hfzıssıhha Merkezi

KAYNAKLAR

1. Global Tuberculosis Control Surveillance, Planing, Financing. WHO report 2005 WHO/ HTMSTB/ 2005:349.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis. MMWR Mortal Morbid Weekly Rep 1993; 42 (RR-7):1
3. EuroTB (InVS/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2000, Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, December, 2002.
4. Senol G, Komurcuoglu B, Komurcuoglu A. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Western Turkey: a retrospective study from 1100-bed teaching hospital. J Infect 2005; 50 (4):3006-3011.
5. Talay F, Altın S, Karasulu L, Kümbetli Ş. İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanserinde 1997-2000 Yıllarında Belirlenen İlaç Direnç Oranları. Van Tıp Dergisi 2003; 10 (1):9-15.
6. Balci I, Dikensoy O, Bayram A, Filiz A. Drug-resistant tuberculosis at the University Hospital in Gaziantep, South-Eastern Turkey. J Int Med Res 2000; 28 (6):300-306.
7. Durmaz R, Ozerol IH, Durmaz B, Gunal S, Senoglu A, Evliyaoglu E. Primary drug resistance and molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis isolates from patients in a population with high tuberculosis incidence in Turkey. Microb Drug Resist 2003; 9 (4):361-366.
8. Yolsal N, Malat G, Dişçi R, Örkün M, Kılıçaslan Z. Türkiye'de Tüberküloz İlaçlarına Direnç Sorununun 1984-1989 ve 1990-1995 Yılları İçin Karşılaştırılması: Meta-Analiz: Klinik Dergisi 1998; 11(1): 6-9.
9. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in The World Report No.3 WHO/HTM/TB/2004.343
10. Bengisun JS, Karnak D, Palabiyikoglu I, Saygun N: Mycobacterium tuberculosis drug resistance in Turkey, 1976-97. Scand J Infect Dis 2000; 32(5): 507-510.
11. Surucuoglu S, Ozkutuk N, Celik P, Gazi H, Dinc G, Kurutepe S, Koroglu G, Havlucu Y, Tuncay G. Drug-resistant pulmonary tuberculosis in Western Turkey: prevalence, clinical characteristics and treatment outcome. Ann Saudi Med 2005; 25 (4):313-318.
12. Guneri S, Unsal I, Oztop A, Erkut M, Avkan OV, Ozgu A, Cakmak R. The resistance rates of Mycobacterium tuberculosis strains to antituberculosis drugs: evaluation of two years' data in Aegean region, Turkey. Mikrobiyol Bul 2004; 38 (3): 203-212.
13. Karabay O, Otkun M, Akata F, Karlikaya C, Tugrul M, Dundar V. Antituberculosis drug resistance and associated risk factors in the European section of Turkey. Indian J Chest Dis Allied Sci 2004; 46 (3): 171-177.
14. Tansel Ö, Yüksel P, Kulođlu F, Akata F. Mycobacterium tuberculosis Suşlarının Antitüberküloz İlaçlara Direnci: Trakya Üniversitesi Hastanesi'nin İki Yıllık Sonuçları. İnfeksiyon Dergisi 2003; 17 (1): 23-26.
15. Oktun M, Akata F, Karabay O, Tabakođlu E, Tuđrul M, Dünder V. Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne 1996 Yılı İçinde Başvuran Tüberkülozlu Olgularda Antitüberküloz İlaçlarına Direnç: İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 1997; 11 (3): 191-197.
16. Ozturk CE, Balbay OA, Kaya D, Ceyhan I, Bulut I, Sahin I. The Resistance to Major Antituberculous Drugs of Mycobacterium tuberculosis Strains Isolated from the Respiratory System Specimens of Tuberculosis Patients in Duzce, Turkey. Jpn J Infect Dis 2005; 58 (1):47-49.
17. Çetinkaya E, Özlü T. Elazığ ili Verem Savaş Dispanserindeki erişkin akciğer tüberkülozlu olgularda primer ve sekonder direnç. Solunum 1996; 20: 197-202.
18. Arseven O, Eraksoy H, Uzun Y, Sepkin C, Kalaycıoğlu A, Özmenođlu M, Bölükbaşı O. Dođu Karadenizde Tüberküloz İlaçlarına Direnç Durumu. Klinik Dergisi 1995; 8(2): 63-67.
19. Sözen H. Isparta yöresinde izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarında antitüberküloz ilaçlarının direnç paternlerinin araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Isparta 2000.
20. Kisa O, Albay A, Baylan O, Balkan A, Doganci L. Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a retrospective study from a 2000-bed teaching hospital in Ankara, Turkey. Int J Antimicrob Agents 2003; 22 (4):456-457.
21. Yüce A, Hatipođlu O, Uçan ES, Kırdar S, Akkoçlu A. Tüberküloz ilaçlarına karşı primer direnç. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 1994; 8 (3-4):95-98.
22. Taşova Y, Yaman A, Saltođlu N, Erdurak Ö, İnal S, Dünder İH. Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda tüberküloz ilaçlarına karşı saptanan direnç oranları. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 1997; 11 (2): 97-101.
23. Sayđan MB, Ocak F, Ceyhan İ, Cesur S, Tahran G, Gümmüşlü F, Beker G, Güner U, Çoşkun E. Bölge tüberküloz laboratuvarından gönderilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının major antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları. XXIII. Ulusal Tüberküloz ve Göđüs Hastalıkları Kongresi Tüberküloz ve Tüberküloz Kontrolü Kongre Kitabı 2003; PS-1
24. Bulut Y, Toran A. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesinde izole edilen Mycobacterium tuberculosis Suşlarının antibiyotik duyarlılıkları XXIII. Ulusal Tüberküloz ve Göđüs Hastalıkları Kongresi Tüberküloz ve Tüberküloz Kontrolü Kongre Kitabı 2003; PS-1
25. Doğan ÖT, Özşahin SL, Kaya S, Bakıcı MZ, Yıldız AI. Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi'nde 1999 itibaren takip edilen ardışık 385 olguda antitüberküloz ilaç direnci. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 26 (2): 81-84.

Zonguldak ilinde izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının BACTEC MGIT 960 sistemi ile belirlenmesi

26. Zonguldak Verem Savaş Dispanseri verileri
27. Kart L, Altın R, Tor M, Gulmez I, Oymak SF, Atmaca HM, Erdem F. Antituberculosis drug resistance patterns in two regions of Turkey: a retrospective analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2002; 1(6):1-5.
28. Kartaloğlu Z, Bozkanat E, Öztürkeri H, Okutan O, İlvan A. BACTEC yöntemi kullanılarak primer antitüberküloz ilaç direnci saptanan 365 tüberküloz olgusu. *Solunum* 2002; 4:443-448.
29. Goral G, Aydın O, Ekici M. Acquired drug resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from treated patients in the province of Bursa, Turkey. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3 (5): 545-548.
30. İştmez M, Çetinkaya Z, Altındış M, Çiftçi İH, Fidan F. Afyon Bölgesinde Löwenstein-Jensen, Bactec ve TK Medium yöntemleri ile izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının dört major ilaca karşı dirençlerinin belirlenmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 5: 45-48.
31. Bakıcı MZ, Bakır M, Yalçın AZ. Mycobacterium tuberculosis suşlarının antitüberküloz ilaçlara direnç durumları. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 1993; 7(1-2): 91-93.
32. Bayraktar O, Köksal I, Aydın K, Caylan R, Ozen D, Yücel O, Sucu N. Drug resistance pattern of Mycobacterium tuberculosis in a Technical University Medical Faculty in Turkey, 2000-2004. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID).