

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks İzolatlarının İlk Sıra Antitüberküloz İlaçlara Duyarlılıkları

Susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis Complex Isolates to First-line Antituberculosis Drugs at Dokuz Eylül University Hospital

Nazlı Arslan*[ⓧ], Müge Hacer Özkarataş**[ⓧ], Nuran Esen**[ⓧ], Aydan Özkütük**[ⓧ]

*Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atf/Cite as: Arslan N, Özkarataş MH, Esen N, Özkütük A. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarının ilk sıra antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(2):172-9.

Öz

Amaç: Tüberküloz dünyada 10 milyon insanı etkileyen ve 1.5 milyon insanın tek başına ölümüne neden olan enfeksiyon hastalığı olması ile hâlen önemini korumaktadır. Tüberkülozun eliminasyonu ve kontrolünde en büyük engel dirençli tüberküloz olguların ortaya çıkması ve yayılmasıdır. Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Merkez Laboratuvarı/Mikobakteriyoloji biriminde güncel *Mycobacterium tuberculosis* kompleks ve antitüberküloz duyarlılık durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda, Ocak 2013-Kasım 2019 yılları arasında gönderilmiş tüm örneklerin sonuçları *M. tuberculosis* kompleks varlığı ve ilaç duyarlılık sonuçları açısından retrospektif olarak incelenmiştir. Örneklerin Löwenstein Jensen ve BACTEC MGIT 960 sisteminde kültürü yapılmıştır. İlaç duyarlılık testi BACTEC MGIT 960 SIRE kiti ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda, 2.1620 örnekten 473 (%2.2)'ünde *M. tuberculosis* kompleks üremesi olmuştur. Örneklerin 300 (%63.4)'ü akciğer, 173 (%36.6)'ü akciğer dışı olarak sınıflandırılmıştır. Aynı hastaya ait yineleyen örnekler çıkartıldığında toplam 365 hastaya ait pozitiflik belirlenmiştir ve 321 (%88.2)'inin duyarlılık sonucu çıkmıştır. Bunlar içinde 275 (%85.7)'i primer ilaçların tümüne duyarlı saptanmıştır. Toplam streptomisin, isoniyazid, rifampisin ve etambutol direnç oranları ise sırasıyla, %7.5 (24 hasta), %6.8 (22 hasta), %2.2 (7 hasta) ve %0.6 (2 hasta) olarak bulunmuştur. Çok ilaca direnç oranı ise %0.6 (2 hasta) olarak saptanmıştır.

Sonuç: Hastanemizde en yüksek direnç oranına sahip olan birinci seçene antitüberküloz ilacın streptomisin olduğu görülmüştür. Tüm ilaçlara ait direnç oranları Türkiye Verem Savaş Raporu'na ve Türkiye'deki diğer çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Bu düşük oranların korunması ve tüberküloz yönetimi için ilaç surveians programının uygulanması önemli rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, antitüberküloz ilaç duyarlılığı, ilk sıra ilaçlar

ABSTRACT

Objective: Tuberculosis retains its importance as the only infectious disease in the world that affects 10 million people and causes 1.5 million deaths per se. The major obstacle in the elimination and control of tuberculosis is the emergence and spread of resistant tuberculosis cases. It was aimed to determine the current *Mycobacterium tuberculosis* complex and its susceptibility to antituberculosis drugs at Dokuz Eylül University Hospital.

Method: In our study, the results of all samples sent between January 2013 and November 2019 were examined retrospectively for the presence of *M. tuberculosis* complex and drug susceptibility results. The samples were cultured in Löwenstein Jensen media and BACTEC MGIT 960 system. Drug susceptibility testing was performed with the BACTEC MGIT 960 SIRE kit in accordance with the recommendations of the manufacturer.

Results: In a total of 473 (2.2%) of 21620 specimens *M. tuberculosis* complex was reproduced. The samples were classified as pulmonary (n:300; 63.4%) and extrapulmonary (n:173; 36.6%), samples. When repeated samples of the same patient, were excluded, positive culture test results were determined in a total of 365 patients. Susceptibility to all primary antituberculosis drugs was shown in 275 of 321 (85.7%) patients, while total rates of resistance to streptomycin, isoniazid, rifampicin and ethambutol were found in respective number of patients as follows: (n:24 (7.5%), 22 (6.8%), (n:7; 2.2%) and (n:2; 0.6%). The rate of MDR was 0.6% in 2 patients.

Conclusion: In our hospital, streptomycin is the first-line antituberculosis drug with the highest resistance rate. All susceptibility rates were seen lower than the data reported in Turkey Tuberculosis Control Report and other studies of Turkey. Implementing drug surveillance program plays an important role for maintaining these low rates and for the management of tuberculosis.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis* complex, first line drugs, antituberculosis drug susceptibility

Alındığı tarih / Received:
27.12.2019 / 27.December.2019

Kabul tarihi / Accepted:
03.03.2021 / 03.March.2021

Yayın tarihi / Publication date:
31.06.2021 / 31.June.2021

ORCID Kayıtları

N. Arslan 0000-0002-5782-9288
M. H. Özkarataş 0000-0001-8897-0121
N. Esen 0000-0001-9796-3003
A. Özkütük 0000-0002-1710-2287

✉ nzlarslan88@gmail.com

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* kompleks'in yol açtığı, çoğunlukla akciğerler olmak üzere, tüm sistemleri etkileyebilen kronik bir granüloamatöz enfeksiyon hastalığıdır⁽¹⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, 1993 yılında küresel bir sağlık tehdidi olarak bildirilen tüberküloz hâlen dünyada ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada olmasıyla önemini korumaktadır^(2,3). Ayrıca tek ajana bağlı enfeksiyöz hastalıkların neden olduğu ölümler arasında HIV/AIDS'in önüne geçen başlıca ölüm nedenidir^(2,4,5).

Dünya genelinde TB insidansı giderek azalsa da, 2018 yılında hâlen 10 milyon insanda yeni TB olgusunun saptandığı ve 251.000'nin HIV'li hastalar olmak üzere 1.5 milyon insanın TB nedeni ile öldüğü bildirilmektedir⁽⁶⁾. Dünya nüfusunun yaklaşık çeyreğinin de latent TB ile enfekte olduğu ve tanısı konulamayan üç milyon insanın var olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle tüberküloz kontrolü, küresel sağlık programının en önemli öncelikleri arasındadır^(2,6). Türkiye'de ise 2017 yılında tüberküloz insidansı ve tüberküloz nedeni ölüm oranı sırasıyla 100.000'de 17 ve 0.53 iken, 2018 yılında çok az bir düşüş ile 100.000'de 16 ve 0.51 olarak bildirilmiştir^(6,7). Bu azalma oranı ile DSÖ'nün tüberkülozu sonlandırma ve bitirme programındaki hedefine henüz ulaşılammıştır. Temaslıların ve yüksek risk gruplarının sistematik taraması ile birlikte ilaç duyarlılık testlerinin uygulanması, erken tanı ve tedavi izlemine dayalı TB sonlandırma programının en önemli bileşenlerindedir^(8,9).

Tüberkülozun sonlandırılmasında en büyük engel tanıda gecikme veya tanı konulmamış olgularla birlikte ilaç dirençli TB'lerin ortaya çıkması ve yayılmasıdır^(1,2). İlaça dirençli tüberkülozun ortaya çıkışı, son 20 yıldaki tüberkülozla ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılmasında kaydedilen ilerlemeyi tersine çevirme potansiyeline sahiptir⁽¹⁰⁾. Dirençli TB, dünya çapında antimikrobiyal direnç nedeniyle ölümlerin üçte birine neden olup, 2017'de yaklaşık 230.000 ölüm yaşanmıştır^(11,12). Antimikrobiyal dirence bağlı ölümlerin 2050 yılına kadar yıllık 10 milyona çıkabileceği öngörülmektedir⁽¹¹⁾. Bu hesap ile dirençli TB'lerin

bu ölümlerin yaklaşık 2.5 milyonundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir⁽¹²⁾. Bu sayının azaltılabilmesi için aktif olguların izlemi, yerel ilaç duyarlılık testlerinin sürdürülmesi ve ÇİD'li hastaların kişiselleştirilmiş tedavisi gereklidir⁽⁵⁾.

Özellikle tüberküloz tedavisinde en önemli iki temel ilaç olan izoniyazid ve rifampisin'e direnç olarak tanımlanan çoklu ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) olguları küresel bir tehdit oluşturmakta ve tüberküloz kontrolünü zorlaştırmaktadır⁽¹³⁻¹⁵⁾. DSÖ 2019 raporunda, dünya genelinde tüberkülozlu olguların 484.000'inin rifampisin direnci geliştirdiği, bunların %78'inin çok ilaca dirençli olduğu bildirilmektedir. Dünyada 2018'de yeni ve tedavi edilmiş olgularda ise ÇİD direnç oranının sırasıyla %3.4 ve %18 olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁾. Türkiye'de ise 2017 yılında yeni ve önceden tedavi görmüş olgularda ÇİD TB oranı sırası ile %3.3 ve %14, 2018 yılında ise sırasıyla %3.5 ve %12'dir^(6,16).

Dirençli suşların kontrolünde, ana strateji hastalara etkili tedavinin verilmesi için duyarlılık sonuçlarının bilinmesidir. Güncel tüberküloz tanı ve tedavi rehberinde tüm olgular için birinci basamak ilaç duyarlılığının belirlenmesi önerilmektedir⁽¹⁷⁾. Ancak, dirençli suşların oranı bölgeler arasında veya aynı bölgede yıllar içerisinde farklılık gösterebilir⁽¹⁸⁾. Bu nedenle ilaç duyarlılık testlerinin düzenli yapılması ve izlenmesi, ilk sıra tedavide kullanılan ilaçların seçiminde ve tüberküloz yayılımının önlenmesinde oldukça yararlı etkiye sahiptir⁽⁴⁾. Ayrıca, bölgesel antitüberküloz ilaç direnç oranları ve TB durumu hakkında epidemiyolojik bilgiler özellikle antimikrobiyal dirence karşı giderek artan küresel mücadelede önemli bir rol oynamaktadır⁽¹⁰⁾.

Bu çalışmada, Ocak 2013- Kasım 2019 yılları arasında hastanemizde izole edilen *M. tuberculosis* kompleks suşlarının ve birinci basamak anti TB ilaçlara duyarlılık oranlarının retrospektif olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Örnek Seçimi: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi,

Merkez Laboratuvarı Mikobakteriyoloji Birimine Ocak 2013 ve Kasım 2019 tarihleri arasında klinik olarak tüberküloz şüphesi ile gönderilmiş tüm örnekler araştırmaya dâhil edilmiştir. *M. tuberculosis* kompleks saptanmış ve antitüberküloz ilaç duyarlılık testi çalışılmış tüm örneklerin sonuçları restrospektif olarak incelenmiştir. Sonuçlar örnek bazlı ve hasta bazlı değerlendirilmiştir.

Mikobakteriyal Kültür: Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na gelen steril olduğu kabul edilen örnekler dekontaminasyon işlemi uygulanmayarak konsantre edildikten sonra direkt kültürü yapılmış, steril olmayan örneklerin ise önce N-asetil-L-sistein ve %4'lük sodyum hidroksit yöntemini kapsayan Mycoprosafe® (Salubris, Türkiye) ticari kiti ile homojenizasyon ve dekontaminasyonu yapılmıştır. Steril ve işlemlenmiş örneklerde aside dirençli basil (ARB) varlığı kinyoun boyama yöntemi kullanılarak ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir.

Hazırlanan örneklerin Löwenstein-Jensen (LJ) katı besiyerine (Becton Dickinson, ABD) ve üretici firmanın talimatları doğrultusunda "Mycobacteria Growth Indicator Tube" (MGIT) (Becton Dickinson, ABD) sıvı besiyerine ekimi yapılmıştır. Katı besiyerinde üreme varlığı sekiz hafta ve BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) kültür sistemi ile de altı hafta boyunca izlenmiştir. Pozitif olan örneklerin kolonileri, kinyoun boyama yöntemi ile aside dirençli basil açısından değerlendirilmiştir. Üreme olan ARB pozitif örneklerde *M. tuberculosis* kompleks ile atipik mikobakteri (tüberküloz dışı mikobakteri) ayrımı amacıyla *M. tuberculosis* kompleks'e ait MPT64 antijenini saptamaya yönelik bir test olan "TBC Identification Test" (Becton Dickinson, ABD) üretici talimatlarına göre uygulanmış ve yorumlanmıştır.

Antitüberküloz Duyarlılık Testi: Örneklerden üretilen *M. tuberculosis* kompleks izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları BACTEC MGIT 960 streptomisin, izoniyazid, rifampisin ve etambutol (SİRE) kiti ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Önerilen katkı maddeleri eklenmiş MGIT tüplerinde streptomisin, rifampisin, izoniyazid ve etambutol için son konsantrasyonlar sırasıyla

1 µg/mL, 1 µg/mL, 0.1 µg/mL ve 5 µg/mL olarak ayarlanmıştır. Kontrol tüplerinde yeterli üremeye ulaşıldığında, ilaç içeren tüplerdeki floresan artışı kontrol tüplerindeki floresan artışı ile cihaz tarafından karşılaştırılarak sonuçlar duyarlı ve dirençli olmak üzere belirlenmiştir. Dirençli sonuçlar bulunduğu durumda test yinelenmiştir.

BULGULAR

Ocak 2013-Kasım 2019 tarihleri arasında gelen 21620 örnekten 473 (%2.2) tanesi *M. tuberculosis* kompleks olarak tanımlanmıştır. Gelen örneklerin 300'ünün (%63.4) akciğer, 173'ünün (%36.6) akciğer dışı örnek olduğu görülmüştür. 2013-2019 yılları arasında *M. tuberculosis* kompleks pozitifliği sırasıyla, %2.3, %3, %2.2, %2, %2.3, %2 ve %1.7 olarak bulunmuştur.

Aynı hastalara ait yineleyen örnekler çıkartıldığında toplam 365 hastaya ait pozitiflik belirlenmiştir. Duyarlılık testi sonuçlanan 321 hastaya ait izolatların 276 (%85.7)'si streptomisin (SM), izoniyazid (INH), rifampisin (RIF) ve etambutol (ETM) içeren birinci seçenek ilaçların tümüne duyarlı saptanmıştır. SM, INH, RIF ve ETM direnç oranları ise sırasıyla, %7.5, %6.8, %2.2 ve %0.6 olarak bulunmuştur. Bu verilerde en yüksek direnç oranına sahip olan birinci seçenek antitüberküloz ilacın streptomisin olduğu görülmüştür. ÇİD oranı ise %0.6 olarak saptanmıştır. Akciğer ve akciğer dışı örneklerde, tek ve toplam ilaç duyarlılık verileri Tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1).

TARTIŞMA

Dünya genelinde hızlı tanı testlerinin ortaya çıkması ile tanı süresinde kısalma, aktif temaslıların daha ayrıntılı izlenmesi, hasta odaklı tedavi süreci gibi geniş kapsamlı, kanıta dayalı kontrol ve tedavi yönetimi sayesinde tüberküloz insidansında azalma olduğu görülmektedir^(8,17). Türkiye'de de 2016 yılında insidans 100.000'de 15.3 iken, 2017 yılında 14.3'e düşmüştür⁽¹⁹⁾. Ancak, göç ve seyahatlerin günümüzde hız kazanması nedeni ile tüberküloz insidansı ve direnç için durumun sıkı izlenmesi ülkemizdeki düşük prevalansın korunması açısından önemlidir.

Tablo 1. İlaç duyarlılık verileri.

SIRE Duyarlı	Akciğer (N=196) n, %	Akciğer dışı (N=125) n, %	Toplam (N=321) n, %
Tek ilaç direnci	170 (86.7)	105 (84)	275 (85.7)
INH	9 (4.6)	7 (5.6)	16 (5)
SM	8 (4.1)	9 (7.2)	17 (5.3)
RIF	2 (1)	1 (0.8)	3 (0.9)
ETM	1 (0.5)	1 (0.8)	2 (0.6)
İkili ilaç direnci			
INH+RIF	1 (0.5)	0	1 (0.3)
INH+SM	3 (1.5)	1 (0.8)	4 (1.2)
SM+RIF	1 (0.5)	1 (0.8)	2 (0.6)
Üçlü ilaç direnci			
INH+SM+RIF	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Toplam ilaç direnci			
INH	14 (7.1)	8 (6.4)	22 (6.8)
SM	13 (6.6)	11 (8.8)	24 (7.5)
RIF	5 (2.6)	2 (1.6)	7 (2.2)
ETM	1 (0.5)	1 (0.8)	2 (0.6)
ÇİD	2 (1)	0	2 (0.6)

SM: Streptomisin; INH: İzonyazid; RIF: Rifampisin; ETM: Etambutol; ÇİD: İzonyazid ve rifampisin direnci

Tablo 2. Türkiye'den çeşitli çalışmalarda antitüberküloz ilaçlara duyarlılık sonuçları.

Bölge	İller	İzolatin ait olduğu yıl	n	INH (%)	SM (%)	RIF (%)	ETM (%)	ÇİD (%)
Marmara	İstanbul, Selek ve ark. ⁽⁴⁾	2010-2016	252	20.6	12.3	7.5	6.7	7.1
	İstanbul, Yazısız ve ark. ⁽²³⁾	2011-2012	974	20.2	14.4	8.4	6.5	7
	İstanbul, Öncel ve ark. ⁽²⁴⁾	2011-2017	251	20	9.6	5.2	8.2	4
	Sakarya, Terzi ve ark. ⁽²⁵⁾	2012-2017	466	9.8	7.7	4.1	4	4.1
	Edirne, Öner ve ark. ⁽²⁶⁾	2016-2017	120	8.3	7.5	3.3	3.3	4.2
	² Mersin, Aksu ve ark. ⁽²⁷⁾	2010-2014	244	20.1	11.1	6.6	4.1	5.7
Akdeniz	¹ Adana, Alişkan ve ark. ⁽¹⁴⁾	2005-2010	373	3.2	2.9	2.1	0.5	2.1
	² Adana, Etiz ve ark. ⁽²⁸⁾	2013	123	13.5	8.1	1.8	2.7	1.8
	Antalya, Öde ve ark. ⁽²⁹⁾	2014-2015	644	13.4	18.2	8.9	2.8	6.5
	Diyarbakır, Özcan ve ark. ⁽³⁰⁾	2012-2015	415	21.4	15.7	6.3	6.7	5.1
Doğu	Mardin, Kabak ve ark. ⁽³¹⁾	2012-2018	81	13.6	4.9	6.2	6.2	-
	Erzurum, Özmen ve ark. ⁽³²⁾	2014-2016	120	9.2	5.8	3.3	0.2	1.7
	¹ Bolu, Behçet ve ark. ⁽³³⁾	2008-2018	138	10.1	12.3	4.3	2.9	2.9
	Samsun, Çaycı ve ark. ⁽³⁴⁾	2014-2017	78	1.2	8.9	0	1.2	-
Karadeniz	Zonguldak, Mindaş ve ark. ⁽³⁵⁾	2013-2018	428	16.2	0.9	1	1.5	0.7
	Bizim çalışmamız	2013-2019	321	6.8	7.5	2.2	0.6	0.6

¹BACTEC MGIT 460; ²Akciğer Tüberkülozlu olgular; SM: Streptomisin; INH: İzonyazid; RIF: Rifampisin; ETM: Etambutol; ÇİD: İzonyazid ve rifampisin direnci

Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Tüberküloz Daire Başkanlığı istatistiklerinde, İzmir'de insidans 100.000'de 0.3 olarak bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Hastanemizde 2000-2002 yılları arasında yapılan bir çalışmada, *M. tuberculosis* kompleks prevalansı %4.5 olarak bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. 2013-2019 yılları arasını kapsayan çalışmamızda ise bu oranın %2.2'ye düştüğü belirlenmiştir. Doğru ve hızlı tanı testlerinin kullanıma girmesi, doğrudan gözetimli tedavi uygulamalarının ve sıkı tüberküloz kontrol programının uygulanmasının bu düşüşte etkisinin olabileceğini düşünüyoruz.

Türkiye'de Verem Savaşı 2016 Raporu'nda INH, RIF, ETM ve SM direnç oranlarının bir önceki rapora göre yükseldiği, sırasıyla %13.8, %6.4, %4.2 ve %9.4'e ulaştığı, ÇİD TB'nin ise % 4.6'e çıktığı bildirilmiştir^(20,21). Güncel Verem Savaş Raporu'nda streptomisin haricinde ilaç direnç oranlarında bir azalma olmakla birlikte, hâlen yüksek (INH, RIF, ETM ve SM direnci sırasıyla %11.9, %4.2, %3.7 ve %10.6, ÇİD %3.3) olduğu görülmektedir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda, ÇİD direnci çok düşük oranda (%0.6) saptanmıştır. Primer antitüberküloz ilaç direnç oranlarının da oldukça düşük olduğu

görülmektedir. İlaç direnç oranları en yüksek SM (%7.5) ve INH (%6.8)'e karşı saptanmıştır.

2000-2002 yılları arasını kapsayan bölgemizden bir çalışmada, %5.1 SM, %6.8 INH %9.3 RİF ve %4.2 ETM direnci saptanmış, bunlar içinde %1.7 oranında ÇİD-TB bulunduğu bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda belirlenen güncel veriler ile karşılaştırıldığında, INH direnç oranı değişmezken, SM direncinin %5.1'den %7.5'e yükseldiği, RIF ve ETM direncinde, ayrıca ÇİD oranında düşüş olduğu görülmektedir. Bölgemizden Komurcuoglu ve ark.nın⁽¹⁾ çalışmalarında, 1999-2004 yıllarında akciğer tüberküloz olgularından izole edilen 297 TB kökeninde %9.7 SM, %12 INH, %14 RIF ve %6 ETM'e direnç belirlenmiş ve ÇİD %3.7 oranında saptanmıştır⁽¹⁾. Çalışmamızda ise, akciğer tüberküloz olgularında saptanan SM, INH, RIF, ETM ve ÇİD direnç oranları (%6.6, %7.1, %2.6, %0.5 ve %0.5) çok daha düşük olarak bulunmuştur.

Akciğer dışı TB olgularıyla ilgili Taşbakan ve ark.⁽²²⁾ çalışmalarında, yedi yıllık izlemde 171 olgu izlenmiş ve INH, RIF ve ÇİD direnç oranları sırasıyla %6.3, %4 ve %3.4 olarak bildirilmiştir⁽²²⁾. Çalışmamızda, altı yıllık izlemde 125 akciğer dışı *M. tuberculosis* kompleks izole edilmiş ve bu grupta %6.4 INH ve %1.6 RİF direnci saptanırken, çok ilaca direnç saptanmamıştır. Marmara, Akdeniz ve Doğu bölgesindeki illerde yapılan bazı güncel çalışmalarda, çalışmamız ve güncel Türkiye verilerine kıyasla yüksek oranda primer ilaç direncinin olduğu görülmektedir. Karadeniz bölgesine ait çalışmalarda ise düşük ilaç direnç oranları görülse de çalışmamız verilerine göre daha yüksek orandadır (Tablo 2)^(4,14,23-35).

Marmara bölgesinde bulunan İstanbul'da yapılan üç çalışmada, oldukça yüksek INH direncinin saptandığı; bunu SM direncinin takip ettiği; RIF ve ETM direncinin ise Türkiye verileri ve bizim verilerimize göre oldukça yüksek olduğu görülmektedir^(4,23,24). Aynı bölgede bulunan Sakarya ve Edirne'de ise birbirine benzer daha düşük direnç oranlarının elde edildiği görülmüştür^(25,26). Bu çalışmalarda^(25,26), SM direnç oranının çalışmamız sonucu ile aynı oranda olduğu, diğer ilaç oranlarının ise daha yüksek olduğu gözle çarpılmaktadır.

Akdeniz bölgesine bakıldığında, Aksu ve ark.⁽²⁷⁾ tarafından, Mersin'de yapılan çalışmada İstanbul'daki çalışmalara benzer şekilde INH ve SM direncinin yüksek oranda olduğu görülmektedir⁽²⁷⁾. Adana ve Antalya'da, benzer oranda INH ve ETM direnci saptanırken, Antalya'ya ait çalışmada, SM ve RIF direncinin daha yüksek olduğu görülmektedir^(28,29).

Diyarbakır'da 2012-2015 yılları, Mardin'de 2012-2018 yılları arasında yapılan çalışmalarda, RIF ve ETM direncinin yüksek olduğu dikkat çekmektedir⁽³⁰⁾. SM direnç oranının Mardin ve Erzurum'da ise benzer olduğu, ancak çalışmamıza kıyasla daha düşük oranda saptanmıştır. Erzurum'da RIF ve ETM direncinin daha düşük bulunduğu görülmektedir^(31,32).

Tüm çalışmalarda en yüksek direnç oranı INH'e karşı saptanmıştır. Çalışmamız ve Türkiye Verem Savaş Raporu verilerine kıyasla İstanbul, Mersin, Adana ve Diyarbakır ait çalışmalarda yüksek ilaç direnç oranlarının görülmesinde bu şehirlerin yoğun ve heterojen nüfusu, daha fazla oranda göç alması, buna bağlı olarak bireylerin farklı immun sistem yanıtları, farklı tedavi ve kontrol politikalarının etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Karadeniz bölgesinde, Zonguldak'a ait bir çalışmada en yüksek direnç INH'a karşı saptanırken, Bolu ve Samsun'dan bildirilen çalışmalarda en yüksek direnç çalışmamızla benzer şekilde SM'ye karşı saptanmıştır⁽³³⁻³⁵⁾. Yüksek oranda SM direncinin görülmesi genel olarak enfeksiyonlarda farklı tedavi politikaları, tedavi uyumsuzluğu, hastalara bağlı bireysel farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi SM'nin diğer enfeksiyonlarda da kullanılması veya aminoglikozit sınıfında diğer antibiyotikler kaynaklı çapraz direnç nedeniyle olabilir. Samsun'da oldukça düşük INH direnci olduğu görülmüştür. RIF ve ETM direncinin ise Bolu'ya ait çalışmada daha yüksek olduğu görülmektedir^(33,34). Çalışmamızda yalnızca Samsun'a⁽³⁴⁾ ait çalışmaya göre, daha yüksek INH ve RIF direnci saptanmıştır.

Tek ilaç direnç durumunu incelediğimizde, Sakarya'ya ait çalışma ile benzer oranlarda (%5.6-6) INH ve SM direncine sahip olduğumuz görülmektedir⁽²⁵⁾.

Özellikle beklenmeyen ve genel olarak kontaminasyon olarak değerlendirilen tek RIF ve ETM direncinin çalışmalarda %1.2-2.4 ve %0.4-4 arasında değiştiği ortaya çıkmaktadır^(4,23-25,27-30,33). Tek RIF direncinin Antalya'da %2.4⁽²⁹⁾, tek ETM direncinin ise İstanbul'a ait iki çalışmada^(4,24) %4 ve %3 olmak üzere en yüksek oranda saptandığı görülmüştür^(4,24,29). Çalışmamızda, tek ETM ve RIF direnci sırasıyla %0.9 ve %0.6 oranında çok düşük bulunmuştur.

Diğer birçok çalışmada olduğu gibi çalışmamızda, ikili direnç paternleri arasında SM ve INH birlikteliğinin daha sık olduğu saptanmıştır^(4,23,24,26-30,33). İstanbul ve Antalya'da bildirilen güncel üç çalışmada sırasıyla %4.3, %3 ve %2 oranında tüm ilaçlara direnç varlığı dikkat çekmektedir^(23,24,29). Çalışmamızda tüm ilaçlara direnç saptanmamıştır.

Çalışmamızda, sonuçların geriye dönük incelenmesi, önceden tedavi almış ve nüks eden olarak direncin gruplandırılmamasına neden olmasıyla bir kısıtlılık oluşturmaktadır.

Saptadığımız direnç oranlarının ülke verileri ve diğer çalışmalardaki verilerden daha düşük olması sevindiricidir. Yerel surveyans araştırmalarının her biri, ilaç direncinin izlenmesi için mevcut bilginin artırılması, ulusal ve uluslararası epidemiyolojik verilere önemli katkı sağlaması bakımından önemlidir. Bu çalışmaların özellikle hastaların klinik ve tedavi bilgilerini içeren verilerle beraber çok merkezli ve düzenli olarak yapılması tüberküloz ile mücadelemize önemli katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 01.02.2021 tarih ve 2021/03-50 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by Dokuz Eylül University Ethics Committee (01.02.2021; 2021/03-50).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Komurcuoglu B, Senol G, Balci G, Yalnız E, Ozdena E. Drug resistance in pulmonary tuberculosis in new and previously treated cases: Experience from Turkey. *J Infect Public Health*. 2013;6(4):276-82. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2013.02.005>
2. Glasauer S, Altmann D, Hauer B, Brodhun B, Haas W, Perumal N. First-line tuberculosis drug resistance patterns and associated risk factors in Germany, 2008-2017. *PLoS One*. 2019;14(6): e0217597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217597>
3. Gygli SM, Borrell S, Trauner A, Gagneux S. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic and evolutionary perspectives. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(3):354-73. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux011>
4. Selek MB, Baylan O, Görenek L. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde 2010-2016 yılları arasında izole edilen *Mycobacterim tuberculosis* kompleks suşlarının birinci basamak antitüberküloz ilaçlara duyarlılık durumlarının araştırılması. *Nobel Med*. 2019;15(2):40-6.
5. Lange C, Chesov D, Heyckendorf J, Leung CC, Udawadia Z, Dheda K. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment. *Respirology*. 2018;23(7):656-73. <https://doi.org/10.1111/resp.13304>
6. WHO. Global Tuberculosis Control: World Health Organization Report 2019. WHO/HTM/TB/2019. World Health Organization, Geneva, 2020. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en (Erişim tarihi: Aralık, 2019)
7. WHO. Global Tuberculosis Control: World Health Organization Report 2018. WHO/HTM/TB/2018. World Health Organization, Geneva, 2019. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en (Erişim tarihi: Aralık, 2019)
8. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928-52. <https://doi.org/10.1183/09031936.00214014>
9. WHO. World Health Organization 67th World Health Assembly. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. A67/11. Geneva, World Health Organization, 2014.
10. Law S, Piatek AS, Vincent C, Oxlade O, Menzies D. Emergence of drug resistance in patients with tuberculosis cared for by the Indian health-care system: a dynamic modelling study. *Lancet Public Health*. 2017;2(1): e47-55. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\) 30035-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16) 30035-4).
11. TB Europe Coalition. Tuberculosis: the cornerstone of

- the AMR threat. Amsterdam: TB Europe Coalition 2015.
http://www.tbcoalition.eu/wp-content/uploads/2015/03/AMR_brochure_spreads.pdf (Erişim tarihi: Aralık, 2019)
12. The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London: Wellcome Trust and HM Government, 2016.
https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf (Erişim tarihi: Aralık, 2019)
 13. Erköse Genç G, Satana D, Yıldırım E, Erturan Z, Yeğenoğlu Y, Uzun M. Evaluation of FluoroType MTB for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and GenoType MTBDRplus for determining rifampisin and isoniazid resistance. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2018;32(4):999-1004.
<https://doi.org/10.1080/13102818.2018.1466662>
 14. Alışkan HE, Bostanoğlu E, Turunç T ve ark. Retrospektif olarak tüberküloz laboratuvarının altı yıllık sonuçları ve antimikrobiyal ilaçlara direnç oranları. *Turk Toraks Derg.* 2013;14;53-8.
<https://doi.org/10.5152/ttd.2013.11>
 15. Schön T, Miotto P, Köser CU, Viveiros M, Böttger E, Cambau E. *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistance testing: challenges, recent developments and perspectives. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(3):154-60.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.10.022>
 16. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye'de verem Savaşı 2018 Raporu. Ankara. <https://www.toraks.org.tr/userfiles/file/Turkiyede-Verem-Savas-2018-Raporu.pdf> (Erişim tarihi: Aralık, 2019)
 17. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tanı ve Tedavi Rehberi 2019. Ankara. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/haberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf (Erişim tarihi: Aralık, 2019)
 18. Esen N, Gündüz AT. Dokuz Eylül Üniversitesi'nde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarında ilaç direnci (2000-2002). *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2003;33(4):337-42.
 19. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/dosya/Istatistikler/2_Yillara_Gore_Toplam_TB_Olgu_Hizi_ve_TB_Insidansi_2005-2017.pdf (Erişim tarihi: Aralık, 2019)
 20. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye'de verem Savaşı 2016 Raporu. Ankara. <https://www.toraks.org.tr/userfiles/file/Turkiyede-Verem-Savas-2016-Raporu.pdf> (Erişim tarihi: Aralık, 2019)
 21. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye'de verem Savaşı 2015 Raporu. Ankara. <https://www.toraks.org.tr/userfiles/file/Turkiyede-Verem-Savas-2015-Raporu.pdf> (Erişim tarihi: Aralık, 2019)
 22. Taşbakan M. S, Akdağ D, Kahraman H, Akyol D, Taşbakan M, Çavuşoğlu C. Kültür ile kanıtlanmış akciğer dışı tüberküloz: ilaç duyarlılığı ve genetik profil analizi. *Tuberk Toraks.* 2018;66(3):234-8.
<https://doi.org/10.5578/tt.67376>
 23. Yazısız H, Hırçın Cenger H, Yazısız V, Kılıç L, Altın S. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarında birinci basamak anti-tüberküloz ilaçlara direnç trendleri: Türkiye'den üçüncü basamak bir hastane çalışması. *Tuberk Toraks* 2019;67(2):92-101.
<https://doi.org/10.5578/tt.68201>
 24. Öncel B, Karahasan A, İlki A, Söyletir A, Söyletir G. *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi suşlarında duyarlılık oranları. *ANKEM Derg.* 2019;33(1):1-5.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2019.1823>
 25. Terzi HA, Demir Ö, Karakeçe E, Köroğlu M, Altındiş M. *M. tuberculosis* kompleks izolatlarının anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranlarında yıllara göre değişim; Sakarya. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2019;4(1):47-56.
<https://doi.org/10.26453/otjhs.441168>
 26. Öner O, Özdemir İE, Elmacı K, Eryıldız C. Resistance rates of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates obtained from clinical samples to major antituberculous drugs: a study in Edirne, Turkey. *Turkish Med Stud J.* 2018; 5:28-31.
<https://doi.org/10.4274/tmsj.2018.05.02.0002>
 27. Aksu M, Şaşmaz T, Bayrak H. Akciğer tüberkülozlu olgulardan izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarında primer tüberküloz ilaç direncinin araştırılması. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi.* 2019;4(2):122-30.
<https://doi.org/10.35232/estudamhsd.524166>
 28. Etiz P, Altınsu AT. Akciğer tüberkülozu olan 232 yeni olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2018;48(2):117-24.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2018.117>
 29. Önde M, Yeğin SE, Karakoç FY, Yavuz Ö, Özdemir OY. 2014-2015 yılları Antalya bölge tüberküloz laboratuvarı çalışmaları. *Türk Toraks Derneği 19. Yıllık Kongresi, 6-10 Nisan 2016, Belek, Antalya.* 2016: TPS-281.
 30. Özcan N, Bozdağ H, Ezin Ö, Özekinci T, Gül K. Susceptibility of first-line antituberculosis drugs in Southeastern Turkey. *Int J Med Sci Clin Invent.* 2016;3(9):2175-81.
<https://doi.org/10.18535/ijmsci/v3i9.15>
 31. Kabak M, Çil B, Hocalı I, Sezgi C, Taylan M, Düzenli U. Tuberculosis cases in Mardin between 2012 and 2018. *East J Med.* 2019;24(3):330-4.
<https://doi.org/10.5505/ejm.2019.49368>

32. Özmen E, Aslan A, Uçar M, Aydın H, Yılmaz A. Erzurum bölge tüberküloz laboratuvarında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. ANKEM Derg. 2017;31(2):53-8.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2017.053>
33. Behcet M, Karabork S, Avcioğlu F, Karaibrahim A, Kurtoglu MG. Evaluation of the resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains to antituberculous drugs. Exp Biomed Res. 2019;2(4):143-8.
<https://doi.org/10.30714/j-ebr.2019454842>
34. Tanrıverdi Çaycı Y, Avan T, Bilgin K, Birinci A. Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi. XXXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 4-8 Kasım 2018, Belek, Antalya; 2018: TPS-166.
35. Mindaş İ, Köktürk F, Cömert F. 2013-2018 yılları arasında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarının değerlendirilmesi. XXXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 4-8 Kasım 2018, Belek, Antalya; 2018: TPS-164.