

Klinik *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks İzolatlarında Kültür, Mikroskopi ve Birinci Basamak Anti-Tüberküloz İlaçlara Duyarlılık Profillerinin Retrospektif Analizi (2019-2023)

Retrospective Analysis of Culture, Microscopy, and First-Line Anti-Tuberculosis Drug Susceptibility Profiles in Clinical Mycobacterium tuberculosis Complex Isolates (2019-2023)

Rukiye Aslan*, Abdulhamit Çalı**, Resul Ekrem Akbulut***, Mürşit Hasbek***

* Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

** Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Ankara, Türkiye

*** Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Atıf/Cite as: Aslan R, Çalı A, Akbulut RE, Hasbek M. Klinik *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarında kültür, mikroskopi ve birinci basamak anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılık profillerinin retrospektif analizi (2019-2023). Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(3):182-193.

Öz

Amaç: Tüberküloz halen tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olup, ilaç direnci tedavi başarısını etkileyen temel faktörler arasında yer almaktadır. Bu çalışmada, 2019-2023 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na tüberküloz şüphesi ile gönderilen klinik örneklerden üretilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK) ve tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) izolatlarının izolasyon oranları, aside dirençli basil (ARB) mikroskopi sonuçları ile MTBK izolatlarının birinci basamak anti-tüberküloz ilaçlara karşı duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 2019-2023 yılları arasında hastanemize tüberküloz ön tanısı ile başvuran 8540 hastaya ait farklı klinik örnekler retrospektif olarak analiz edilmiştir. Kültür işlemleri BD BACTEC MGIT 960 sistemi ve Löwenstein-Jensen besiyeri ile yapılmış, ARB mikroskopisi Ziehl-Neelsen yöntemiyle değerlendirilmiştir. Kültür pozitif MTBK izolatlarının izoniazid, rifampisin, streptomisin ve etambutole karşı duyarlılıkları laboratuvar otomasyon sisteminden retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Toplam 8540 örneğin %2.06'sında kültür pozitifliği saptanmış, 150 izolat MTBK, 26 izolat TDM olarak tanımlanmıştır. ARB mikroskopi ve kültür sonuçları arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0.0001$). MTBK izolatların 117'si (%78.0) dört antibiyotiğe de duyarlı, 33'ü (%22.0) ise en az bir ilaca dirençli olarak tespit edilmiştir. Birinci basamak ilaçlardan izoniazide %8.7, streptomisine %5.3, rifampisine %2 ve etambutole %1.3 oranında direnç belirlenmiştir. Tüm izolatların %17.3'ü tek, %4'ü iki, %0.7'si ise üç ilaca dirençli tespit edilmiş olup, toplam %4.7'si çok ilaca dirençli olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Pandemi sonrası dönemde tüberküloz ilaç direncinde gözlenen artış dikkat çekicidir. Kültür ve mikroskopinin birlikte kullanımı tanı güvenilirliğini artırırken, çalışmamız hastanemizdeki direnç verilerini güncelleyerek, ampirik tedavi planlamalarının şekillendirilmesine katkı sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, tüberküloz, anti-tüberküloz ilaçlar

ABSTRACT

Objective: Tuberculosis remains a significant public health challenge worldwide, with drug resistance being one of the primary factors influencing treatment success. In this study, we retrospectively evaluated the isolation rates of *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) and non-tuberculous mycobacteria (NTM) from clinical samples submitted to the Microbiology Laboratory of Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Research and Training Hospital for suspected tuberculosis between 2019 and 2023. Additionally, we analyzed the results of acid-fast bacillus (AFB) microscopy and the susceptibility profiles of MTBC isolates to first-line anti-tuberculosis drugs.

Methods: We retrospectively analyzed 8,540 samples from suspected TB cases between 2019 and 2023. Cultures were performed using the BD-BACTEC-MGIT-960 system and Löwenstein-Jensen medium. Ziehl-Neelsen staining was used for AFB microscopy. Drug susceptibility testing of culture-positive MTBC isolates against isoniazid, rifampicin, streptomycin, and ethambutol was performed retrospectively using an automated system.

Results: Culture positivity was observed in 2.06% of the total 8,540 samples. Among these, 150 were MTBC and 26 were NTM. A significant correlation was found between ARB and culture results ($p<0.0001$). Among MTBC isolates, 117 (78.0%) were fully susceptible, while 33 (22.0%) showed resistance to at least one drug. Resistance

Alındığı tarih / Received:

06.04.2025 / 06.April.2025

Kabul tarihi / Accepted:

07.07.2025 / 07.July.2025

Yayın tarihi / Publication date:

25.09.2025 / 25.September.2025

ORCID Kayıtları

R. Aslan 0000-0001-5843-626X

A. Çalı 0000-0001-6423-9609

R. E. Akbulut 0000-0002-7069-3127

M. Hasbek 0000-0002-5217-8607

✉ raslan@cumhuriyet.edu.tr

rates were 8.7% for isoniazid, 5.3% for streptomycin, 2% for rifampicin, and 1.3% for ethambutol. Resistance to one, two, and three drugs was found in 17.3%, 4.0%, and 0.7% of isolates, respectively. Multidrug resistance was observed in 4.7%.

Conclusion: The increase in TB drug resistance in the post-pandemic era is concerning. Joint use of culture and microscopy improve diagnostic reliability. Our study contributes to local empirical treatment planning by updating the resistance data in our hospital.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis* complex, tuberculosis, anti-tuberculosis drugs

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK) grubu bakterilerin etkeni olduğu, başta akciğerler olmak üzere birçok organı etkileyebilen kronik granümatöz seyirli enfeksiyon hastalığıdır. Enfeksiyon hem primer hem de sekonder formlarda ortaya çıkabilmekte ve klinik açıdan farklı tablolara yol açabilmektedir⁽¹⁾. TB'ye karşı küresel düzeyde yürütülen tüm tedbirlere ve tedavi hizmetlerine rağmen, TB halen yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla önemli halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2024 yılı Küresel Tüberküloz Raporu'na göre, 2023 yılında yaklaşık 10.8 milyon yeni TB vakası bildirilmiş, bu sayı 2022'deki 7.5 milyon vakaya göre belirgin artış göstermiştir. Ayrıca, bu oran, DSÖ'nün 1995 yılından itibaren TB'yi izlemeye başlamasından bu yana kaydedilen en yüksek yıllık vaka sayısını temsil etmektedir^(2,3). Rapora göre TB, 2023 yılında tek bir enfeksiyöz etken kaynaklı ölümler arasında ilk sıraya yükselmiş; bu durum, Corona Virus Disease-19 (COVID-19) pandemisi sırasında sağlık hizmetlerine erişimde yaşanan aksamalarla ilişkilendirilmiştir. Pandemi sürecinde TB tanı ve tedavi hizmetlerinin kesintiye uğraması, TB ile mücadelede sağlanan ilerlemenin sekteye uğramasına da yol açmıştır. DSÖ verilerine göre, 2015 ile 2022 yılları arasında TB'ye bağlı küresel ölüm oranlarında %19'luk bir düşüş kaydedilmiş olsa da bu oran, DSÖ'nün "TB'yi Bitirme Stratejisi (End TB)" kapsamında 2025 yılına kadar hedeflenen %75'lik azalmanın oldukça gerisindedir⁽¹⁻⁵⁾.

Tüberkülozun kontrol altına alınabilmesi amacıyla hem küresel düzeyde hem de Türkiye'de birçok enfeksiyon kontrol programı uygulanmaktadır. Bu programların temeli hastalığın erken teşhisi, etkin tedavisi, kontrolünün sağlanması yönündedir⁽⁶⁾. TB tedavisinde birinci ve ikinci seçenek olmak üzere iki grup ilaç kullanılmaktadır. Birinci seçenek olarak kullanılan ilaçlar pirazinamid (PZA), izoniazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol (EMB), streptomisin (SM)

ve ikinci seçenek olarak kullanılan ilaçlar amikasin, kanamisin, sikloserin, etiyonamid, kapreomisin, paraaminosalisilik asit, rifabutin, levofloksasin, rifabentin, moksifloksasin ve gatifloksasindir⁽⁷⁾. Mikobakterilerin çok tabakalı hücre duvarından kaynaklanan doğal ilaç direnci dışında, uygunsuz tedavi rejimleri, tedavi başarısızlığı, hasta-tedavi uyumsuzluğu ve ilaçların yüksek toksisite profili gibi etkenler de edinilmiş direnç gelişimine zemin hazırlamaktadır. Sonuç olarak TB tedavisinde kullanılabilecek anti-tüberküloz (anti-TB) ilaçların sayısı oldukça sınırlıdır⁽⁸⁾. TB tedavisinde iki temel birinci basamak ilaç olarak kullanılan RIF ve INH'ye karşı direnç gelişimi durumunda "çok ilaca dirençli-TB (ÇİD-TB)"; RIF ve INH direncine ek olarak ve en az bir florokinolon (levofloksasin veya moksifloksasin gibi) ve en az bir Grup A ikinci basamak ilaca (bedakulin veya linezolid gibi) karşı direnç gelişmesi durumunda ise "yaygın ilaca dirençli-TB (YİD-TB)" tanımlaması yapılmaktadır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 250 hastada ÇİD-TB durumu saptanmaktadır. ÇİD-TB olgularının kontrol altına alınmasındaki en etkili strateji erken tanı ve uygun anti-TB tedavi programı ile sağlıklı bireylerde direnç gelişmesinin önlenmesi yönünde yürütülmektedir⁽⁶⁻⁸⁾.

Tüberküloz direnç sürveyansının etkin bir şekilde yürütülmesi, ulusal TB kontrol programlarının başarısı açısından kritik öneme sahiptir. Literatürde, son yıllarda ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalar yer alsa da, belirli merkezlerden elde edilen güncel ilaç duyarlılık verilerinin sınırlı olduğu görülmektedir⁽⁹⁻¹²⁾. Bu çalışmada, TB hastalarına uygulanacak ampirik tedaviye rehberlik etmek ve özellikle ÇİD-TB vakalarının insidansını belirlemeye yönelik araştırmalara katkı sağlamak amacıyla, laboratuvarımıza TB şüphesiyle gönderilen klinik örneklerden üretilen *M. tuberculosis* kompleks izolatlarının birinci basamak anti-TB ilaçlara karşı duyarlılık profilleri ile bu bakterilerdeki direnç paternlerinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, çalışmamızdan elde edilen verilerin bölgesel direnç paternlerinin daha iyi anlaşılmasına destek olacağı öngörülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (19.09.2024 tarih ve 2024/09-28 sayı) onaylanmıştır.

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 1 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2023 tarihlerindeki beş yıllık dönemde, TB ön tanısı ile gönderilen 8540 adet klinik örnekten üretilen MTBK izolatlarının anti-TB ilaç duyarlılıklarına ait veriler retrospektif kesitsel çalışma şeklinde incelenmiştir. Hastalara ait klinik örnek türleri, Mikobakteri türleri ve primer anti-TB ilaç duyarlılıklarına ait veriler laboratuvar elektronik veri kayıt sisteminden anonim olarak geriye dönük şekilde sorgulanarak elde edilmiştir. Çalışma Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen ilkelere uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma kapsamında laboratuvara gönderilen örnekler arasından Mikobakteri üremesi gözlenen tüm örnekler araştırmaya dâhil edilmiştir. Bir tedavi süresinde aynı hastadan ve aynı klinik örnekten tekrar eden izolatlardan sadece biri çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Yine aynı hastadan tedavi dönemi sonrasında farklı ilaç duyarlılık profiline sahip izolat varsa, bunların biri araştırmaya dâhil edilmiştir. Tüberküloz Dışı Mikobakteri (TDM)'lere ait klinik örneklerin dağılımları da çalışma kapsamında incelenmiştir.

Laboratuvarımıza gönderilen balgam, bronko-alveolar lavaj (BAL), açlık mide sıvısı ve trakeal aspirat gibi steril olmayan klinik örnekler homojenizasyon, dekontaminasyon ve homojenizasyon işlemlerini gerçekleştirmek amacıyla N-asetil-L-sistein (NAC) ve %4 sodyum hidroksit (NaOH) solüsyonları ile muamele edilmiştir. Steril olduğu kabul edilen beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve plevral sıvı gibi vücut sıvıları ise dekontaminasyon işlemine tabi tutulmadan işleme alınmıştır⁽⁷⁾. Örnekler Löwenstein-Jensen (LJ; Becton Dickinson, ABD) katı besiyerine ve TB tanımlama ve anti-TB duyarlılık testleri için örnekler BD BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi sıvı kültür tüplerine ekilerek, üretici firma prosedürleri doğrultusunda incelenmiştir. Kültür sonuçları, laboratuvar bilgi yönetim sisteminden elde edilmiş olup, yalnızca toplam kültür pozitifliği bilgisi kaydedilmiştir. Pozitif kültürlerin hangi yöntemle (LJ

veya MGIT 960) elde edildiğine dair ayrıntılı kayıt tutulmadığından, yöntem bazlı analiz yapılamamıştır. MGIT otomatize sistemi tüplerine ekim yapılmadan önce olası kontaminasyon riskini önlemek amacıyla 0.8 mL PANTA (polimiksin B, amfoterisin B, nalidiksik asit, trimetoprim, azlosilin) solüsyonu ilave edilmiştir. Daha sonra bu tüplere; homojenizasyon, dekontaminasyon ve konsantrasyon işlemlerine tabii tutulmuş klinik örneklerden 0.5'er mL eklenerek otomatize cihaza yüklenmiş ve 42 gün boyunca inkübasyona bırakılarak, her gün takibi yapılmıştır. Otomatize sistemde pozitif sonuç veren tüplerdeki örnekler asido-rezistan boyama yapılmıştır. MTBK ve TDM yönünden ayırım için paranitrobenzoik asit (pNBA) inhibisyon testi uygulanmıştır. pNBA içeren tüplerde floresan saptanmaması MTBK lehine, floresan saptanması ise TDM lehine değerlendirilmiştir⁽¹³⁾. pNBA ile MTBK/TDM ayırımı yapıldıktan sonra, tür düzeyinde tanımlama matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS, Bruker Daltonics, Almanya) cihazında üretici firma önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir⁽¹⁴⁾. MTBK olarak tanımlanan izolatların anti-TB ilaçlara duyarlılık testleri BD BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sisteminde, RIF (1 µg/mL), INH (0.1 µg/mL), EMB (5 µg/mL) ve SM (1 µg/mL) kullanılarak araştırılmıştır⁽¹³⁾.

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS v23.0 (IBM, ABD) istatistik paket programına yüklenerek frekans dağılımları incelenmiş ve sonuçlar sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Aside dirençli basil (ARB) ve kültür sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla ki kare (χ^2) testi uygulanmıştır. İstatistiksel açıdan $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) hesaplamaları standart tanısı test performans ölçütlerine göre gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada, 1 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına TB ön tanısı ile gönderilen 8540 klinik örnek retrospektif kesitsel çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Bu örnekler MTBK ve TDM yönünden incelenerek, klinik özellikleri değerlendirilmiş olup, MTBK izolatlarının

ilaç birinci basamak anti-TB ilaçlara karşı duyarlılık profilleri analiz edilmiştir.

Klinik örneklerin dağılımı değerlendirildiğinde hem MTBK hem de TDM izolatlarının solunum yolu örneklerinden daha fazla izole edildiği belirlenmiştir. MTBK izolatlarının büyük bir kısmı balgam (n=90,

%60) ve bronş lavajı (n=22, %14.67) örneklerinden elde edilmiş olup; bunun yanında idrar, doku biyopsisi, plevral sıvı, lenf nodu, BOS ve diğer klinik materyallerden de üreme saptanmıştır. Benzer şekilde TDM izolatlarının da büyük çoğunluğunun (n=18, %73.08) solunum yolu kaynaklı örneklerden izole edildiği görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Klinik örneklerin örnek türlerine göre dağılımları

Klinik Örnekler	MTBK	TDM	Toplam
Solunum Örnekleri	n (%)	n (%)	n (%)
Balgam	90 (60.00)	15 (57.69)	3043 (35.63)
Bronş Lavajı	22 (14.67)	3 (11.54)	1383 (16.19)
Trakeal Aspirat	-	1 (3.85)	17 (0.20)
Solunum Sekresyonu	-	-	3 (0.04)
Steril Sıvı Örnekleri			
Plevral Sıvı	5 (3.33)	-	960 (11.24)
Beyin Omurilik Sıvısı	1 (0.67)	-	478 (5.60)
Periton Sıvı	1 (0.67)	1 (3.85)	225 (2.63)
Eklem Sıvısı	2 (1.33)	-	334 (3.91)
Perikardiyal Sıvı	-	-	9 (0.11)
Doku ve Biyopsi Örnekleri			
Doku Biyopsi	5 (3.33)	1 (3.85)	556 (6.51)
Akciğer ve Plevra Dokusu	2 (1.33)	-	28 (0.33)
Lenf Nodu	5 (3.33)	-	67 (0.78)
Kemik İliği	-	-	45 (0.53)
İntraoperatif Materyaller	-	1 (3.85)	54 (0.63)
Aspirat Materyalleri	3 (2.00)	-	262 (3.07)
Genitoüriner Sistem Örnekleri			
İdrar	6 (4.00)	1 (3.85)	446 (5.22)
Genital Akıntı	-	-	5 (0.06)
Yaralar ve Akıntılar			
Yara Yeri	2 (1.33)	2 (7.69)	252 (2.95)
Apse	3 (2.00)	-	173 (2.03)
Akıntı	-	-	13 (0.15)
Gastrointestinal Sistem Örnekleri			
Açlık Mide Sıvısı	1 (0.67)	-	30 (0.35)
Gaita	-	-	7 (0.08)
Diğer	2 (1.33)	1 (3.85)	150 (1.76)
Toplam	150 (100)	26 (100)	8540 (100)

MTBK: *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteriler.

Tablo 2. Kültür sonuçları ve ARB mikroskopi sonuçlarının karşılaştırması, n (%)

		Kültür Sonuçları [n (%)]			
		Pozitif		Negatif	Toplam
		MTBK	TDM		
ARB Sonuçları [n (%)]	Pozitif	79 (0.93)	16 (0.19)	39 (0.46)	132 (1.5)
	Negatif	71 (0.83)	10 (0.11)	8325 (97.48)	8408 (98.5)
	Toplam	150 (1.76)	26 (0.3)	8364 (98.94)	8540 (100)

$\chi^2=2622$, $p<0.0001$, ARB: *Aside Dirençli Basil*.

Çalışma kapsamında incelenen 8540 klinik örneğe ait ARB mikroskopisi ve mikobakteri kültür sonuçları değerlendirildiğinde, ARB pozitifliği 132 (%1.5) ve kültür pozitifliği 176 (%2.06) olarak saptanmıştır (Tablo 2). Kültür pozitif örneklerin 150'si MTBK, 26'sı TDM olarak tanımlanmıştır (Tablo 3). MTBK pozitif 150 örneğin 79'unda ARB pozitifliği, 71'inde ise ARB negatifliği belirlenmiştir. Kültür sonucu TDM pozitif 26 örneğin ise 14'ünde ARB pozitifliği, 12'sinde ARB negatifliği saptanmıştır. ARB mikroskopisi ve kültür sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; 79 örnekte (%0.93) her iki test pozitif bulunurken, 53 örnekte (%0.62) yalnızca ARB mikroskopisi pozitif ve kültür negatif; 71 örnekte (%08.83) ise ARB negatif, kültür pozitif olarak tespit edilmiştir. ARB ve kültür sonuçları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$) (Tablo 2).

Tüberküloz kontrol programlarının başarısını, tanıda kullanılan laboratuvar testlerinin güvenilirliği doğrudan etkilemektedir. Çalışmamızda kültür yöntemi altın standart olarak kabul edilmiştir. ARB mikroskopi ve kültür sonuçlarının birbirini tamamlayıcı olduğu görülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre ARB mikroskopinin tanıda duyarlılığı %53.9, özgüllüğü %99.5; PPD %71.8 ve NPD %99 olarak belirlenmiştir (Tablo 4).

İncelenen örnekler arasından MTBK olduğu belirlenen 150 izolattan 117'sinin (%78) dört ilaca da duyarlı olduğu, buna karşın 33'ünün (%22) ilaçlardan en az birine dirençli olduğu tespit edilmiştir. Direnç tespit edilen izolatlardan 26'sının (%17.3) tek ilaca dirençli, 6'sının (%4) iki ilaca dirençli ve 1'inin (%0.7) de üç ilaca da dirençli olduğu tespit edilmiştir. İlk sıra anti-TB ilaçlara karşı direnç oranları INH, SM, RIF ve EMB için sırasıyla %8.7, %5.3, %2 ve %1.3 olarak belirlenmiştir. Toplam çok ilaca direnç (ÇİD-TB, ≥ 2

Tablo 3. 2019–2023 yılları arasında tespit edilen tüberküloz dışı *Mycobacteri* (TDM) türleri

TDM Türleri	n
<i>Mycobacterium abscessus</i>	4
<i>Mycobacterium chelonae</i>	3
<i>Mycobacterium avium ssp. avium</i>	2
<i>Mycobacterium chimaera</i>	2
<i>Mycobacterium engbaekii</i>	2
<i>Mycobacterium malmoense</i>	2
<i>Mycobacterium peregrinum</i>	2
<i>Atipik Mycobacterium species</i>	2
<i>Mycobacterium chimaera–intracellulare gr.</i>	1
<i>Mycobacterium gordonae</i>	1
<i>Mycobacterium kansasii</i>	1
<i>Mycobacterium lentiflavum</i>	1
<i>Mycobacterium parogordonae</i>	1
<i>Mycobacterium species</i>	2
Toplam	26

TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri.

Tablo 4. *Aside dirençli basil* (ARB) mikroskopinin tanısal parametreleri

Ölçütler	Değerler
Doğru Pozitif	95
Doğru Negatif	8325
Yanlış Pozitif	39
Yanlış Negatif	81
Duyarlılık	0.5398
Özgüllük	0.9953
Pozitif Prediktif Değeri (PPD)	0.7197
Negatif Prediktif Değeri (NPD)	0.9901

ARB: *Aside Dirençli Basil*.

Tablo 5. 2019-2023 yılları arasında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarının anti-tüberküloz ilaçlara direnç sonuçları, n (%)

	2019	2020	2021	2022	2023	Toplam
Toplam izolat sayısı	23	23	30	32	42	150 (100)
Tüm ilaçlara duyarlı izolat	18 (78.3)	20 (87.0)	26 (86.7)	22 (68.8)	31 (73.8)	117 (78.0)
Toplam dirençli izolat	5 (21.7)	3 (13.0)	4 (13.3)	10 (31.2)	11 (26.2)	33 (22.0)
EMB	-	-	-	2 (6.3)	0	2 (1.3)
INH	3 (13.0)	2 (8.7)	3 (10.0)	2 (6.3)	3 (7.1)	13 (8.7)
RIF	-	1 (4.3)	-	1 (3.1)	1 (2.4)	3 (2.0)
SM	-	-	1 (3.3)	3 (9.4)	4 (9.5)	8 (5.3)
Toplam tek ilaca direnç	3 (13.0)	3 (13.0)	4 (13.3)	8 (25.0)	8 (19.0)	26 (17.3)
EMB+INH	-	-	-	-	1 (2.4)	1 (0.7)
EMB+RIF	-	-	-	-	1 (2.4)	1 (0.7)
EMB+SM	-	-	-	-	-	-
INH+RIF	-	-	-	1 (3.1)	-	1 (0.7)
INH+SM	2 (8.7)	-	-	1 (3.1)	-	3 (2.0)
RIF+SM	-	-	-	-	-	-
Toplam iki ilaca direnç	2 (8.7)	-	-	2 (6.3)	2 (4.8)	6 (4.0)
EMB+INH+RIF	-	-	-	-	-	-
EMB+INH+SM	-	-	-	-	-	-
EMB+RIF+SM	-	-	-	-	-	-
INH+RIF+SM	-	-	-	-	-	-
EMB+INH+RIF+SM	-	-	-	-	1 (2.4)	1 (0.7)
Toplam >2 ilaca direnç	-	-	-	-	1 (2.4)	1 (0.7)

MTBK: *Mycobacterium tuberculosis* Kompleksi; EMB: Etambutol; INH: İzoniazid; RIF: Rifampisin; SM: Streptomisin.

ilaç) oranı ise %4.7 olarak belirlenmiştir. INH ve SM ilaç kombinasyonu iki ilaca dirençli izolatlarda en sık rastlanan çift direnç paterni %2 olarak belirlenmiştir (Tablo 5).

TARTIŞMA

TB, küresel ölçekte en fazla mortaliteye neden olan enfeksiyöz hastalıklar arasındaki önemini korumaktadır. DSÖ'nün 2024 Küresel TB Raporu verilerine göre, pandemi sonrası dönemde TB insidansında gözlenen artış, vakaların hastalığın izlenmeye başlamasından bu yana kaydedilen en yüksek seviyeye ulaşmasına yol açmıştır^(2,3). Halk sağlığı açısından küresel bir tehdit oluşturan TB, özellikle ilaç dirençli izolatların erken tanısını zorunlu kılan kritik bir enfeksiyon hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamız TB hastalarına yönelik

ampirik tedaviye rehberlik etmek amacıyla ve özellikle ÇİD-TB vakalarının insidansını anlamak üzere lokal verilerle özgün bir katkı sunmaktadır.

Çalışmamızda, hastanemize 2019-2023 yılları arasında başvuran hastaların örneklerinden üretilen MTBK izolatlarının birinci basamak anti-TB ilaçlara karşı duyarlılık ve direnç profilleri incelenerek, duyarlılığın ve direncin yıllar içerisindeki değişimleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre solunum yolu örneklerinden özellikle balgam örneklerinde MTBK izolatlarının üretilme oranının yüksek olduğu belirlenmiştir. Literatürdeki benzer çalışmalarda da TB'nin genellikle solunum sistemi kaynaklı bir enfeksiyon olduğu ve sıklıkla balgam örneklerinden izole edildiği belirlenmiştir^(9,10,15,16).

Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Daire Başkanlığı, ilimizdeki TB insidansını istatistiklerinde 100.000 kişide 10.2 olarak bildirmiştir⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda incelenen 8540 örneğin 150'sinde MTBK izole edilmiştir. MTBK izolatlarının %78'inin dört temel ilaca duyarlı olduğu tespit edilirken, %22'sinde direnç tespit edilmiştir. Bu oranların hem Türkiye'de hem de dünya genelinde rapor edilen direnç oranlarıyla uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmamızdaki dirençli izolatların %17.3'ünün tek bir ilaca, %4'ünün ise iki ilaca dirençli olduğu belirlenmiştir. ÇİD-TB insidansının ise %4.7 olduğu belirlenmiştir. Tek ilaca direnç oranları incelendiğinde INH direncinin %8.7 olduğu ve en sık direnç gözlenen anti-TB ilaç olduğu belirlenmiştir (Tablo 5). INH'nin birinci basamak tedavi uygulamalarında kullanılan önemli bir anti-TB ilaç olmasından dolayı bu direnç oranları kaygı vericidir. Diğer birinci basamak anti-TB ilaçlardan SM direnci %5.3 ile ikinci sırada yer alırken, RIF ve EMB direnç oranlarının nispeten düşük olması (%2 ve %1.3) tedavi planlamaları için değerlendirilmek üzere kritik önem taşımaktadır. Çalışmamızda belirlenen iki ve çok ilaca direnç profilleri incelendiğinde INH ve SM direncinin en sık görülen (%2) anti-TB ilaç kombinasyonu olduğu, >2 ilaca dirençli izolatların %0.7 ve ≥2 ilaca direnç oranının %4.7 olduğu belirlenmiştir. Bu durum ÇİD-TB prevalansı yüksek olmasa da ilaç direnç paterninin sıkı takip edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Hastanemizde 2006-2010 yılları arasında yapılan bir çalışmada incelenen 9241 örneğin 189'unda MTBK tespit edilmiştir. Çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi solunum yolu örnekleri anlamlı olarak yüksek belirlenirken, tespit edilen toplam direnç oranının ise %15.9 olduğu bildirilmiştir. Toplam ÇİD-TB ilaç direnci %6.9 olarak raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi INH ve SM ilaç kombinasyonunun iki ilaca dirençli izolatlarda en sık rastlanan direnç paterni olduğu ifade edilmiştir⁽⁹⁾. Bu çalışmada bildirilen ilaç direnç oranının çalışmamıza kıyasla daha düşük olduğu görülse de ÇİD-TB oranının bizim çalışmamıza kıyasla daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Yıllar içerisinde toplam ilaç direnç oranı artmış olsa da çok ilaca direncin azalmış olduğu anlaşılmaktadır. Hastanemizde 2011-2018 yılları arasında yapılan bir diğer çalışmada toplam direnç oranı %9.6 ve ÇİD-TB oranı ise %2 olarak

bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu çalışmadaki toplam direnç ve ÇİD-TB oranının çalışmamızın bulgularına kıyasla oldukça düşük olduğu görülmektedir. Hastanemizde yapılan her iki çalışmanın da sonuçlarına kıyasla bizim çalışmamızda yıllara göre anti-TB ilaç direncinde artış gözlenmiştir. Bu durumun COVID-19 pandemisinin gerçekleşmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda pandeminin gerçekleştiği yıllarda herhangi bir tek ya da çok ilaca direnç verisi elde edilmezken, pandeminin sona erdiği yıllarda her iki direnç türünde de artış gözlenmiştir. Çalışmamızda özellikle 2022-2023 yıllarında toplam dirençli izolat oranlarında gözlenen artış dikkat çekmektedir. Pandemi sürecinde sağlık sistemlerinin önceliklerinde yaşanan değişiklikler, ilaç tedarik zincirlerindeki aksamalar ve uygunsuz tedavi uygulamalarının çok ilaca direnç gelişimine yol açması gibi etkenler; TB tanı, tedavi ve takip süreçlerini olumsuz etkilemiştir. Bu durumun hastanemizdeki TB vaka oranlarına ve ilaç direnç paternlerine de etki ettiği görülmektedir.

DSÖ, 2015-2021 yılları arasında dünyada yıllık ortalama 500.000 civarında ÇİD-TB olgusu varlığını bildirmiştir⁽²⁾. Yakupoğulları ve ark.⁽¹⁸⁾ tarafından yapılan bir çalışmada 2014-2022 yılları arasındaki anti-TB ilaç duyarlılığı incelenmiş ve çalışmamıza benzer şekilde MTBK izolatlarının %79.2'sinin tüm ilaçlara duyarlı olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, ÇİD-TB oranı %3.6 olarak saptanmış olup bu oran çalışmamızın bulgularına yakınlık göstermektedir. Direncin yıllar içerisindeki değişimleri değerlendirildiğinde, çalışmamızda olduğu gibi 2020-2021 yılları arasında direnç oranlarında bir azalma gözlenmiştir. Ancak, söz konusu çalışmada belirgin bir direnç artışı rapor edilmezken, çalışmamızda bu yıla ait direnç oranlarında dikkat çekici bir artış gözlenmektedir. Görgün ve ark.⁽¹⁹⁾ tarafından yürütülen ve çalışmamızla benzer dönemi kapsayan çalışmada, anti-TB ilaçlara karşı saptanan tek ilaca direnç oranları; INH için %10.6, SM için %7, RIF için %2.8, ve EMB için %1.1 olarak tespit edilmiş olup, çalışmamızdaki bulgularla büyük ölçüde örtüşmektedir. Ancak, çalışmamızın aksine bu çalışmada ÇİD-TB oranı %2.8 olarak rapor edilmiştir. Bu bulgu, hastanemizdeki ÇİD-TB oranının daha yüksek olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızda, 2019 yılında %21.7 olarak belirlenen toplam direnç oranının 2023 yılında %26.2'ye yükselerek zaman içerisinde belirgin bir artış olduğu tespit edilmiştir.

Ancak, Görgün ve ark.'nın⁽¹⁹⁾ çalışmalarında direnç oranlarının 2018 yılında en yüksek seviyeye ulaştığı, pandemi sürecinde ise belirgin bir şekilde azalma gösterdiği ve sonrasında ise değişmediği bildirilmiştir. Buna karşın, bu çalışmada 2022 yılında INH direncinde gözlenen artış, çalışmamızdaki bulgularla tutarlılık göstermektedir. Bu veriler TB kontrol programlarının bölgesel olarak değişkenlik gösterebileceğini ve INH ve SM gibi birinci basamak ilaçlarda gözlenen yüksek direnç oranlarının bu ilaçların ampirik tedavide dikkatli bir şekilde uygulanması gerektiğini düşündürmektedir.

Pandemi öncesi ve pandemi sonrası dönemlerdeki TB direnç oranları karşılaştırıldığında, çalışmamızda pandemi süresince direnç oranlarında belirgin bir düşüş ve pandeminin sona ermesiyle ise yeniden bir artış saptanmıştır. Küresel düzeyde de benzer eğilimler bildirilmiştir. DSÖ'nün 2024 yılı Küresel TB Raporu'na göre, pandemi yıllarında TB tanı ve tedavi hizmetlerine erişimde azalma ve vaka sayılarında geçici düşüş bildirilirken, 2022-2023 döneminde hem insidans hem de ilaç direnç oranlarında hızlı bir toparlanma bildirilmiştir⁽²⁾. Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP) tarafından ÇİD-TB insidansındaki artış, kırsal ve düşük gelirli ülkelerdeki sağlık hizmeti erişimindeki aksaklıklara bağlanmıştır⁽²⁰⁾. Pandemi döneminde direnç oranlarındaki bu düşüşün, toplum genelinde virüsün yayılımını sınırlamaya yönelik uygulanan izolasyon, maske kullanımı ve sosyal mesafe gibi önleyici tedbirlerin yalnızca COVID-19'u değil, aynı zamanda TB'nin de hava yolu ile bulaşını da geçici olarak baskılamış olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca pandemi döneminde TB tanı ve tedavi hizmetlerine erişimde yaşanan aksaklıklar, semptomları olan bireylerin sağlık hizmetlerine başvuramaması gibi nedenlerden dolayı TB vakalarının eksik bildirilmesinde etkili olmuştur⁽²⁾. Pandemi sonrası dönemde TB ilaç direnç oranlarında gözlemlenen artış hem çalışmamızda hem de dünyada paralel bir trendi yansıtmaktadır. Pandeminin sona ermesiyle sağlık hizmetlerine yeniden erişimin ardından tanı oranlarının artmasıyla özellikle INH ve SM direnç oranlarımızda anlamlı yükselme görülmüştür. Bu bulgular Lin ve ark.⁽²¹⁾ tarafından Çin'in Shandong eyaletinde yapılan çok merkezli çalışmada da doğrulanmıştır. Çalışmada pandemi sonrası dönemde INH için tek ilaç direnci ve ÇİD-TB oranlarında dikkat

çekici bir artış bildirilmiştir⁽²¹⁾. 19 ülkede yer alan 43 TB merkezinin çalışmalarında, COVID-19 pandemisi sürecinde ÇİD-TB vakalarının tanı sayılarında geçici düşüş yaşandığı ancak 2021-2022 döneminde tanı oranlarının hızla arttığı bildirilmiştir^(22,23). Bu araştırmalarla, çalışmamızda gözlemlenen direnç artışındaki paralellikler hem küresel ölçekte hem de yerel olarak pandeminin TB kontrol sistemleri üzerindeki yaygın etkilerini net bir şekilde ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda birinci basamak anti-TB ilaçlara yönelik tek ilaç direnç profili incelendiğinde en yaygın direncin INH'de (%8.7) gözlemlendiği saptanmıştır. Literatürde benzer şekilde, tek ilaç direncinin en yaygın şekilde INH için raporlandığı araştırmalar yer almaktadır^(21,24,25). Özen ve ark.⁽²⁴⁾ tarafından yürütülen bir çalışmada, çalışmamızla uyumlu şekilde, tek ilaç direncinin en sık INH (%7.9) için gözlemlendiği bildirilmiştir. Buna karşın, Balcı ve ark.⁽¹⁶⁾ tarafından yapılan çalışmada ise en sık karşılaşılan tek ilaç direncinin SM'de (%46.4) olduğu raporlanmıştır. Uluslararası düzeyde yürütülen çalışmalar da çalışmamıza benzer eğilimler göstermektedir⁽²⁶⁾. Kapsamlı bir meta-analizde, INH'ye karşı tek ilaç direnç prevalansı %15.7 olarak bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Ayrıca Hindistan'da gerçekleştirilen ulusal düzeydeki anti-TB ilaç direnci araştırması verilerine göre, yeni TB olgularında INH'ye karşı tek ilaç direnç oranı %11.06 olarak rapor edilmiştir⁽²⁸⁾. Bu sonuçlar, INH'ye yönelik direnç gelişiminin küresel ölçekte yaygın bir sorun olmaya devam ettiğini göstermektedir. Çalışmamızda iki ilaca direnç ise en sık INH+SM (%2) kombinasyonunda gözlemlenmiştir. Bu bulgu ile benzer şekilde Dünder ve Sönmez-Tamer⁽²⁵⁾ tarafından yapılan araştırmada da INH+SM (%4) kombinasyonu, en sık rastlanan iki ilaca direnç olarak raporlanmıştır. INH ve SM'nin yaygın kullanımı, bu ilaçlara karşı gelişen direncin temelini oluşturmakta olup, monoterapi veya kombine rejimlerde sık tercih edilmeleri direnç gelişim riskini artırabilmektedir. Gürcistan'da 2007-2009 yılları arasında yürütülen bir çalışmada, TB hastalarında INH+SM kombinasyonuna karşı direnç oranı yıllara göre %12.3 ile %14 arasında değişen yüksek oranlarda bildirilmiştir⁽²⁹⁾. INH ve SM'nin, TB tedavisinde yaygın kullanımının ilaç maruziyetinin artmasına, direnç genlerindeki genetik değişikliklerin sık gözlenmesine ve dolayısı ile direnç gelişiminin daha sık görülmesinde etken olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda iki ilaca direnç oranı %4, üç ve daha fazla ilaca direnç oranı ise %0.7 olarak belirlenmiştir. Toplam çok ilaca direnç (ÇİD-TB, ≥ 2 ilaç) oranı %4.7 olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde, çalışmamızda elde edilen oranlar; Görgün ve ark.⁽¹⁹⁾ tarafından 2018-2023 döneminde bildirilen %2.8 ve Tanrıverdi-Çaycı ve ark.⁽³⁰⁾ tarafından 2014-2017 döneminde bildirilen %3.6'lık ÇİD-TB oranlarına kıyasla daha yüksek bulunmuş olup, bu durum hastanemizdeki direnç oranlarında artış eğilimine işaret etmektedir. Çalışmamızın aksine, Ibnouf ve Esenkaya-Taşbent'in⁽¹²⁾ 2018-2022 yıllarını kapsayan çalışmalarında ÇİD-TB olgusu bildirilmemiştir. Payaslıoğlu ve ark.'nın⁽³¹⁾ 1996-2023 yılları arasındaki verileri inceledikleri çalışmalarında, yeni pulmoner TB olgularındaki ÇİD-TB oranı %2.9 olarak rapor edilmiştir. Düzce bölgesinde 2004-2021 yıllarına ait 18 yıllık verilerin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise toplam ÇİD-TB oranı %1.6 olarak saptanmış ve bu oran hem küresel hem de Türkiye'deki bölgesel verilere kıyasla daha düşük bulunmuştur⁽³²⁾. Molla ve ark.⁽³³⁾ tarafından Pakistan'da yürütülen bir meta-analizde yeni TB olgularındaki ÇİD-TB prevalansı %4 olarak; Abbasian ve ark.⁽³⁴⁾ tarafından İran'da gerçekleştirilen benzer bir meta-analizde ise bu oran %6 olarak bildirilmiştir. Bu farklılıkların, bölgesel TB kontrol programlarının etkinliğinden, hasta popülasyonlarındaki farklılıklara ve sağlık hizmetlerine erişim düzeylerine kadar çok çeşitli etkenden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda çalışmamızda elde edilen veriler hem küresel prevalanslarla uyumlu görünmekte hem de ulusal düzeyde bölgesel direnç farklılıklarına işaret etmektedir. Ayrıca DSÖ'nün 2024 raporuna göre de pandemi sonrasında ÇİD-TB olgularında belirgin bir artış gözlemlendiği bildirilmiş olup, bu durum çalışmamızda 2022-2023 yıllarında direnç oranlarında izlenen artışla paralellik göstermektedir⁽²⁾. Son yıllarda ÇİD-TB izolatlarında gözlenen bu artışın, pandemi dönemiyle beraber bölgesel TB kontrol programlarında meydana gelen aksaklıkların yanı sıra, TB izolatlarının genetik adaptasyon süreciyle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle *rpoB*, *rpsL* ve *katG* genlerinde meydana gelen mutasyonların RIF, SM ve INH'ye karşı direnç gelişimlerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Direnç oranlarının yıllar içindeki dalgalanmaları incelendiğinde, bu durumun sadece sağlık politikalarındaki, hasta popülasyonlarındaki

ve tanı yöntemlerindeki değişikliklerden kaynaklı değil aynı zamanda pandemi dönemindeki gelişmelerden kaynaklı olabileceği de ifade edilebilir. Çalışmamızdaki 2022 yılında toplam ilaç direncindeki artış literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olduğu gözlenmektedir^(19,22). Pandemi sürecinde oluşan TB kontrol programlarındaki aksamaların, bu sonuçlara katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda klinik örneklerden TDM izole edilme oranı %0.3 olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde Ersoy ve ark.⁽³⁵⁾ tarafından yapılan araştırmada da TDM oranı %0.7 olarak raporlanmıştır. Bu oranlar birbirine yakın olup, ülkemizde TDM izolasyon oranlarının düşük ancak ihmal edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Doğu Asya bölgelerinde kistik fibrozis dışı bronşektazisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda, TDM izolasyon oranı %10 olarak bulunmuştur⁽³⁶⁾. Bu çalışmaya kıyasla çalışmamızdaki TDM oranı düşük kalmaktadır. Bunun nedenlerinin arasında seçilen örnek gruplarının farklı olması, coğrafi ve çevresel etkenler, laboratuvar yöntemlerindeki çeşitliliklerin olabileceği düşünülmektedir. Öte yandan, TDM tür çeşitliliği bakımından çalışmamızda en sık izole edilen tür *Mycobacterium abscessus* iken, bahsi geçen çalışmada *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium kansasii* ve *M. abscessus* en sık rastlanan türler arasında yer almıştır⁽³⁵⁾. Bu sonuçlar bölgelere göre TDM tür dağılımlarında farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir.

Laboratuvar testlerinin güvenilirliği TB kontrol programlarının başarısı açısından kritik önem taşımaktadır. Bu kapsamda, çalışmamızda altın standart olarak kabul edilen kültür yöntemi ile ARB mikroskopi testlerinin performansı değerlendirilmiştir. ARB testlerinin duyarlılığı %52.7 ve özgüllüğü ise %99.4 olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, ARB testlerinin özellikle özgüllük açısından güvenilir olmakla birlikte, düşük duyarlılık nedeniyle kültür gibi altın standart yöntemlerle desteklenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlar ARB testlerinin kültür yöntemleri ile desteklenmesi gerektiğine işaret etmektedir. Literatürde ARB testlerinin düşük maliyetli, hızlı ve pratik olması ile özellikle düşük basilli örneklerde duyarlılığın sınırlı olduğu ve bu nedenle tek başına tanı için yeterli olmadığı ifade edilmektedir^(2,37,38).

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. İlk olarak çalışmamız retrospektif olarak kurgulandığından verilerin doğruluğu laboratuvar kayıtlarının niteliğiyle sınırlıdır. İkinci olarak ise çalışmamız sadece tek merkezde yürütüldüğü için literatüre lokal veri girişi sağlamaktadır. Dolayısı ile bölgesel farklılıkların göz önünde tutulması gerekmektedir. Son olarak ise COVID-19 pandemisi süresince sağlık hizmetlerinde zaman zaman yaşanan aksamalar nedeniyle verilerin bazı yıllar için temsil gücünün değişkenlik gösterebileceği göz önünde tutulmalıdır. Tüm bu sınırlılıklara rağmen çalışmamız bölgesel TB kontrol programları ve ilerde yapılacak kapsamlı araştırmalar için veriler sunması açısından önemlidir.

Sonuç olarak, TB hastalarının erken tanısı, uygun tedavi rejiminin planlanması ve hasta takibi, TB kontrol programlarının en önemli amaçları arasında yer almaktadır. Uygun tedavi planının belirlenmesinde MTBK izolatlarının direnç paternlerinin ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi kritik önem taşımaktadır⁽³⁹⁾. Çalışmamız Türkiye'deki MTBK izolatlarının ilaç direnç paternleri inceleyerek, bölgesel sağlık politikalarına katkı sağlayabilecek veriler sunmaktadır. Bunun yanında pandemi döneminin TB üzerindeki etkilerini inceleyecek geniş ölçekli çalışmalarla birleştirilmesi ve yorumlanması TB alanındaki halk sağlığı politikaları açısından oldukça önemlidir. Pandemi döneminde sağlık hizmetlerinde yaşanan aksamaların TB'nin teşhis ve tedavi sürecine olan etkilerini değerlendiren araştırmalarla direnç oranların izlenmesi net sonuçların elde edilmesini sağlayabilir. Bölgesel ÇİD-TB oranlarındaki artış eğiliminin araştırılmasında, genetik mutasyonların izlenmesini ve uygun moleküler sürveyans yaklaşımlarının değerlendirilmesini içeren ileri çalışmalar yararlı olabilir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (19.09.2024 tarih ve 2024/09-28 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Sivas Cumhuriyet University, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (09.19.2024; 2024/09-28).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report, 2023. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1] (Erişim Tarihi: 13.Ağustos.2024).
2. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report, 2024. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379339/9789240101531-eng.pdf?sequence=1] (Erişim Tarihi: 10.Haziran.2025).
3. Anderer, S. New global tuberculosis cases hit record high. JAMA. 2025;333(1):12. https://doi.org/10.1001/jama.2024.24261
4. Goletti D, Meintjes G, Andrade BB, Zumla A, Shan Lee S. Insights from the 2024 WHO global tuberculosis report – More comprehensive action, innovation, and investments required for achieving WHO End TB goals. Int J Infect Dis. 2025;150:107325. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107325
5. Estaji F, Kamali A, Keikha, M. Strengthening the global response to tuberculosis: Insights from the 2024 WHO global TB report. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2925;39:100522. https://doi.org/10.1016/j.jctube.2025.100522
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi Başkanlığı. Türkiye'de verem savaşı 2021 raporu, 2023. [https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/dokumanlar-tuberkuloz/raporlar.html] (Erişim Tarihi: 28.Ağustos.2024).
7. Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. 2nd ed. 2019. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf] (Erişim Tarihi: 28.Ağustos.2024).
8. De Rossi E, Aínsa JA, Riccardi G. Role of mycobacterial efflux transporters in drug resistance: An unresolved question. FEMS Microbiol Rev. 2006;30(1):36-52. https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2005.00002.x

9. Celik C, Dayı F, Kaygusuz R, Bakıcı Z. Sivas ilinde klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2011;41(1):37-41.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2011.037>
10. Kafa AHT, Hasbek M, Celik C, Bakıcı MZ. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2011-2018 yılları arasında primer antitüberküloz ilaçlara direnç durumu. ANKEM Derg. 2019;33(3):83-8.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2019.1914>
11. Şahin Hİ, Akpolat N, Yakıcı G, Özcan N. Primer antitüberküloz ilaçlara dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarında dirençle ilişkili yaygın mutasyonların araştırılması. Dicle Tıp Derg. 2024;51(3):461-9.
<https://doi.org/10.5798/dicletip.1552636>
12. Ibnouf SAA, Esenkaya Taşbent F. Resistance rates of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates to primary anti-tuberculosis drugs: A 5-year retrospective study. Genel Tıp Derg. 2024;34(2):190-4.
<https://doi.org/10.54005/genelip.1333907>
13. Becton Dickinson (BD) Company. BD BACTEC MGIT-960 SIRE kit for the antimycobacterial susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis*. Sparks, MD, USA: Becton Dickinson & Company. [http://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/clsi/clsi-960sire.pdf] (Erişim tarihi: Haziran.2025)
14. Rodríguez-Sánchez B, Ruiz-Serrano MJ, Marín M, Lopez Roa P, Rodríguez-Créixems M, Bouza E. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry for identification of nontuberculous mycobacteria from clinical isolates. J Clin Microbiol. 2015;53(8):2737-40.
<https://doi.org/10.1159/000442517>
15. Terzi HA, Aydemir Ö, Karakeçe E, Köroğlu M, Altındış M. *M. tuberculosis* kompleks izolatlarının antitüberküloz ilaçlara direnç oranlarında yıllara göre değişim; Sakarya. OTSBD. 2019;4(1):47-56.
<https://doi.org/10.26453/otjhs.441168>
16. Balcı A, Günay E, Demir C, Çilekar Ş, Coşgun İG, Aydın S. Kliniğimizde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının antitüberküloz ilaçlara duyarlılık durumları. Kocatepe Tıp Derg. 2021;22(6):488-93.
<https://doi.org/10.18229/kocatepetip.802182>
17. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi Başkanlığı. İstatistikler. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Istatistikler/4-İllere_Gore_Olgu_Hzlar_ve_TB_Insidans_2018.pdf] (Erişim Tarihi: 11.Haziran.2025).
18. Yakupoğulları Y, Otlı B, Tekerekoğlu MS, Polat A. Tüberküloz hastalarından 2014-2022 yılları arasında izole edilen mikrobakterilerin anti-tüberküloz ilaç duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2023;37(3):74-81.
<https://doi.org/10.54962/ankemderg.1405325>
19. Görgün S, Aydogdu O, Cekic Cihan C, Aydogdu S, Isler H. *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance and evaluation of the current situation. Turk J Clin Lab. 2024;15(2):169-75.
<https://doi.org/10.18663/tjcl.1441463>
20. Dall C. WHO report shows global tuberculosis cases are rising. 2024. CIDRAP - Center for Infectious Disease Research & Policy. Minneapolis, MN: Research and Innovation Office, University of Minnesota. [https://www.cidrap.umn.edu/tuberculosis/who-report-shows-global-tuberculosis-cases-are-rising?utm_source=chatgpt.com] (Erişim Tarihi: 19.Haziran.2025)
21. Lin Q, Shrestha S, Zhao S, et al. Changing epidemiology of TB in shandong, china driven by demographic changes. Front Med (Lausanne). 2022;9:810382.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.810382>
22. Migliori GB, Thong PM, Akkerman OW, et al. Worldwide effects of coronavirus disease pandemic on tuberculosis services, January–April 2020. Emerg Infect Dis. 2020;26(11):2709-12.
<https://doi.org/10.3201/eid2611.203163>
23. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar JC, et al. Gauging the impact of the Covid-19 pandemic on tuberculosis services: A global study. Eur Respir J. 2021;58(5):2101786.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01786-2021>
24. Özen N, Kula-Atik T, Çetin-Duran A. Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kültür ve ilaç duyarlılık test sonuçlarının analizi ve tüberküloz dışı mikobakterilerin dağılımının incelenmesi. Mikrobiyol Bul. 2020;54(4):559-74.
<https://doi.org/10.5578/mb.70088>
25. Dündar D, Sönmez-Tamer G. *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. KLİMİK Derg. 2009;22(2):52-4.
26. Al Mahrouqi S, Gadalla A, Al Azri S, et al. Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Oman: Resistance-conferring mutations and lineage diversity. PeerJ. 2022;10:e13645.
<https://doi.org/10.7717/peerj.13645>
27. Salari N, Kanjoori AH, Hosseini-Far A, Hasheminezhad R, Mansouri K, Mohammadi M. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Infect Dis Poverty. 2023;12(1):57.
<https://doi.org/10.1186/s40249-023-01107-x>

28. Hymn PK, Gurjar Y, Savani NM. A retrospective analysis of clinico-demographic and genetic characteristics and treatment outcomes in isoniazid mono-resistant tuberculosis patients: A single-center study. *Cureus*. 2023;15(7):e42166
<https://doi.org/10.7759/cureus.42166>
29. Gegia M, Cohen T, Kalandadze I, Vashakidze L, Furin J. Outcomes among tuberculosis patients with isoniazid resistance in Georgia, 2007-2009. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(6):812-6.
<https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0637>
30. Tanrıverdi-Çaycı Y, Avan T, Bilgin K, Birinci A. Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg*. 2020;27(2):155-9.
<https://doi.org/10.5505/vtd.2020.74317>
31. Payaslıoğlu M, Sağlık İ, Özakin C. Resistance rates of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: A retrospective study in Türkiye. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(6):1060.
<https://doi.org/10.3390/medicina61061060>
32. Akbaş E, Keskin BH, Çalışkan E, Öksüz Ş, Şahin İ, Öztürk CE. *Mycobacteria* presence and anti-tuberculosis drug resistance profile in Düzce region: 18 years of experience. *Duzce Med J*. 2025;27(1):29-34.
<https://doi.org/10.18678/dtfd.1564849>
33. Molla KA, Reta MA, Ayene YY. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in East Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(6):e0270272.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270272>
34. Abbasian S, Heidari H, Tadi D, et al. Epidemiology of first- and second-line drugs-resistant pulmonary tuberculosis in Iran: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2024;35:100430.
<https://doi.org/10.1016/j.jctube.2024.100430>
35. Ersoy L, Elçi K, Bozok T, Özgür ES, Arslantürk A, Aslan G. Bölgemizdeki tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları: Buzdağının sadece görünen yüzü. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2023;16(3):406-19.
<https://doi.org/10.26559/mersinsbd.1198963>
36. Zhou Y, Mu W, Zhang J, Wen SW, Pakhalé S. Global prevalence of non-tuberculous mycobacteria in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis 2006–2021: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(8):e055672.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055672>
37. Zachariou M, Arandjelović O, Sloa DJ. Automated methods for tuberculosis detection/diagnosis: A literature review. *BioMedInformatics*. 2023;3(3):724-51.
<https://doi.org/10.3390/biomedinformatics3030047>
38. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in an assay suitable for point-of-care testing. *mBio*. 2017;8(4):e00812-17.
<https://doi.org/10.1128/mbio.00812-17>
39. Kıyan M. *Mycobacteriaceae*. In: Ustaçelebi Ş, editör. *Temel ve klinik mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999: 419-61.