

Isparta Yöresinden İzole Edilen Mycobacterium tuberculosis Suşlarının Antitüberkülo İlaçlara Duyarlılıkları

Güler YAYLI(*), Hamdi SÖZEN(*), Canan AĞALAR(*)

(*Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta

ÖZET

İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan tüberkülozun günümüzde de önemi artarak devam etmektedir. Halen dünyada ölüm sebepleri arasında ikinci, infeksiyöz nedene bağlı ölümler arasında ilk sıradadır. 1944 yılında streptomisin kullanımı girmesinden kısa süre sonra dirençli vakalar bildirilmeye başlanmıştır. Günümüzde HIV olgularına paralel olarak tüberküloz olgularında artış gözlenmiştir. Bu durumu rifampisin ve izoniazid dirençli olgular izlemiştir. Bu nedenle yöreden izole edilen tüberküloz suşlarının direnç gelişmelerinin takibi önemlidir. Bu çalışmada sıvı besiyeri içeren MGIT sistemi ile tüberküloz suşlarında antitüberkülo ilaçlara karşı direnç araştırmak amaçlanmıştır.

Tüberküloz şüpheli 1439 olgunun 110'unda Mycobacterium spp. üretilmiş, bunların 108'i M. tuberculosis tanısı almıştır. Basillerin izole edildiği 84 olgu daha önce tüberküloz tedavisi almamış olup bu olgulardan izole edilen 8 suş tekli, 2'si birden fazla ilaca dirençli bulunmuştur (primer direnç). Yirmi dört olgu daha önce tedavi görmüş ve bu olgulardan izole edilen 5 suş tekli, 3 suşta birden fazla ilaca direnç saptanmıştır (sekonder direnç). Toplam olarak 18 suşta tekli veya birden fazla ilaca direnç belirlenmiştir.

Yöremizdeki tüberküloz hastalarından 18 (% 16.7) suşta direnç varlığının ülkemizin diğer yörelerine göre düşük ancak kabul edilebilir düzeylerin üzerinde olduğu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, MGIT, Direnç, İzoniazid, Rifampisin, Streptomisin, Etambutol

SUMMARY

Susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis Strains to Antituberculosis Drugs Isolated from Area of Isparta

Tuberculosis is an infection disease that is old as the mankind, and still remains as an important global health problem. Tuberculosis is in the second place among the cause of all deaths and in the first place among cause of death from infectious diseases in the world, today. Resistant cases are reported after the introduction of streptomycin to the treatment in 1944. Nowadays, tuberculosis cases are increased parallel to the HIV cases. This observation followed by rifampin resistant and INH resistant cases. So that, it is important to determine the ratio of drug-resistant strains isolated from our area.

The aim of this study was to determine resistant strains of tuberculosis in MGIT system in Isparta.

Mycobacterium strains were isolated from 110 out of 1439 cases suspected as tuberculosis. M. tuberculosis strains were identified at the 108 of the cases. Eighty four of all tuberculosis cases have not been treated before. Eight strains isolated from these patients were resistant to one of the major drugs while 2 strains were resistant to more than one drug (primary resistance). Twenty four cases with tuberculosis that have been treated previously, 5 strains isolated from these patients were resistant to one of the major drugs and the other 3 strains were resistant to more than one drug (secondary resistance). Eighteen strains isolated from 108 cases were found to be resistant to one more of the antituberculosis drugs.

The ratio of resistant strains isolated from tuberculosis cases observed in our area was low, despite the high ratio in many developed countries.

Key words: Tuberculosis, MGIT, Resistance, Isoniazid, Rifampin, Streptomycin and Ethambutol.

GİRİŞ

İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan tüberküloz; Mycobacterium tuberculosis kompleksi, (Mycobacterium tuberculosis (M. tbc), Myco-bacterium

bovis, Mycobacterium africanum, Mycobacterium microti) olarak isimlendirilen bir grup mikobakterinin neden olduğu, kronik, granülatöz, nekrotizan bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık oluşumundan %

97-99 oranlarında M. tuberculosis sorumlu tutulmaktadır(1).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) her yıl yaklaşık 8 000 000 yeni tüberküloz olgusunun geliştiğini, bunların da 1/3 den fazlasının bu nedenle öldüğünü, tüberkülozun tüm ölüm nedenlerinin ikinci, infeksiyöz nedenlere bağlı ölümlerin ise birinci sırasında yer aldığını bildirmektedir(2). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre toplam olgu sayısı 12 milyondur ve her yıl 30-40 bin yeni tüberküloz olgusu saptanmaktadır (3).

İlk kez 1944 yılında streptomisin (SM) keşfedilmiş , bunu paraaminosalisilik asit (PAS), thioasetazon (TH), pirazinamid (PRZ) izoniazid (INH), etambutol (ETB) ve rifampisin (RF)'in keşfi takip etmiştir. Günümüzde yeni bir antitüberkülo ajan bulunamamıştır. Fakat 1985 yılından itibaren ulusal tüberküloz programlarının yeterli işletilememesi, artan göç, HIV infeksiyonları gibi nedenlerle tüberküloz olgularının tedavisinde en güçlü olarak bilinen spesifik ilaçlardan RF ile INH' a direnç gösteren olgularda önemli boyutlarda artış olmuştur(4,5). WHO tüberkülozu "dünyanın en ihmal edilmiş krizi" olarak tanımlamaktadır (6).

M.tuberculosis'in tanı ve antibiyotik duyarlılık testlerinin çok zaman alması hastalığın sağaltım ve kontrolünde başarı oranını düşürmektedir. A.B.D'de bulunan Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), klinik örneklerden M. tuberculosis'in tanımlanmasının ve duyarlılık belirlenmesi işleminin en çok 21 günde yapılmasını önermektedir (7).

Daha hızlı, güvenilir, tanı ve antibiyotik duyarlılık saptama yöntemlerinin geliştirilmesi amacı yoğun çalışmalara neden olmuştur. Bu nedenle çabuk üreme sağlayan sıvı besiyerleri geliştirilmiştir. Mycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT) sistemi, M. tuberculosis suşlarında primer antitüberkülo ilaçlara duyarlılık testlerinin komplike ve pahalı cihazlara gereksinim duyulmadan çalışılabileceği hızlı, radyometrik olmayan, güvenilir bir sistem olarak kabul edilmektedir(8,9).

Yöremizde tüberküloz olgularının tedavisine ışık tutmak amacı ile çabuk üreme sağlayan sistemlerden biri olan ve pahalı bir donanıma ihtiyaç göstermeyen MGIT sistemi ile, tüberküloz ön tanılı olgulardan alı-

nan balgam örneklerinden izole edilen M. tuberculosis suşlarının antitüberkülo ilaçlara karşı duyarlılıklarını araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Fakültemizin değişik kliniklerinden, Afyon Göğüs Hastanesi, Isparta, Afyon, Burdur ve Antalya Verem Savaşı Dispanserlerine başvurarak tüberküloz ön tanısı alan ve laboratuvarımıza gönderilen 1439 hastanın balgam örnekleri alınmıştır.

Örneklerin homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemi literatür ışığında yapıldıktan (10) sonra MGIT sisteminin çalışma prosedürüne uygun olarak oleik asit, albumin, dekstroz, katalaz (OADC) ile zenginleştirme işlemi yapılmış; oluşabilecek kontaminasyona karşı polimiksin B, amfoterisin B, nalidiksik asit, trimetoprim, azlosilin (PANTA) eklenmiş; 4 ml modifiye Middlebrook 7H9 sıvı besiyeri ve %25 gliserol içeren, dibinde silikona emdirilmiş oksijene duyarlı floresan indikatör bulunan MGIT (Becton-Dickinson) tüplerine ekim yapılmıştır.

Kontrol besiyeri olarak Löwenstein-Jensen (L-J) besiyerine (Difco) ve kontaminasyonu denetlemek amacı ile kanlı agar plaklarına (Difco) aynı malden ekim yapılmıştır.

Tüm ekim yapılmış besiyerleri 37°C de enkübe edilmiş ve kalan örnekler buz dolabında saklanmıştır.

Kanlı agar besiyerlerinde 48 saat sonra üreme saptanmışsa kontaminasyon olarak değerlendirilerek buzdolabında saklanan örneklere de kontaminasyon işlemi uygulanmış ve tüm besiyerlerine ekimleri yinelenmiştir.

MGIT sistemindeki üremeler 365 nm'lik wood ışığında ekimden sonraki üçüncü günden itibaren otuz gün süre ile her gün kontrol edilmiş ve üremeyi gösteren floresans renk araştırılmıştır. Otuz günün sonunda renklenme olmayan tüpler negatif kabul edilmiştir. Paralel olarak çalışılan L-J besiyerlerinde de üreme denetlenmiştir.

Üreyen mikobakteriler Runyon sistemine göre tipendirilmiştir (11).

M.tuberculosis olarak tanımlanan suşların duyarlılıkları MGIT sistemi ile araştırılmış ve son konsantrasyonları 0.8 µg/ml olan SM, 0.1µg/ml olan INH,

1.0µg/ml olan RF ve 3.5 µg/ml olan ETB kullanılmıştır. Tanımlanmış mikobakterilere, sıvı besiyeri pasajlarında üreme saptandıktan sonraki üç gün içinde duyarlılık deneyi uygulanmıştır.

Pozitif kontrol tüpleri, MGIT tüplerine 5ml % 4'lük sodyum sülfid ilave edilerek hazırlanmıştır. Bu kontrol tüpleri 4 haftada bir yenilenmiştir.

Kontrol suşu olarak M. tuberculosis ATCC 35825, M. tuberculosis ATCC 35838, M. tuberculosis ATCC 27294 kökenleri kullanılmıştır.

Kontrol suşlarının ekim yapıldığı tüpler her gün okunmuş floresans vermesinden itibaren anti tüberkülo ilaveli MGIT tüpleri de wood ışığında okunmuştur.

Floresans veren tüplerde, üreme pozitif kabul edilmiş ve bu tüplerden kanlı agar besiyerine pasaj yapılarak kontaminasyon araştırılmıştır. 48 saat sonra üreme yoksa MGIT tüplerindeki üremenin M. tuberculosis suşuna bağlı olabileceği kabul edilmiştir.

Antitüberkülo ilaç ilaveli MGIT tüpleri, kontrol suşları ekilmiş tüplerden önce floresans vermişse test tekrar edilmiştir.

Kontrol suşları 12 gün süre ile takip edilmiş bu süre sonunda floresans vermiyorsa test tekrar edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada 1439 balgam örneğinin 110'unda Mycobacterium spp. ürettiği saptanmıştır. Bunlardan bir suş fotokromojen, bir suş skotokromojen, 108 suş da nonfotokromojen olarak sınıflandırılmıştır. Nonfotokromotojen olan 108 suşta niasin testi de pozitif bulunarak bu suşların M. tuberculosis olduğu kabul edilmiştir.

Balgamlarında M. tuberculosis saptanan olguların 84'ünde daha önce tüberküloz geçirme ve tedavi alma öyküsü olmadığı, 24'ünün ise tüberküloz nedeni ile antitüberkülo tedavi gördüğü saptanmıştır.

Saptanan 108 M. tuberculosis suşunun 90 (%83.3)'i tüm antitüberkülo ilaçlara duyarlı bulunmuştur. Onsekiz (%16.7)'inin ise bir veya daha fazla antitüberkülo ilaca dirençli olduğu saptanmıştır. (INH'a 16 , RF'e 4, SM'e 2, ETB'a 3 suş).

Dirençli olan 18 suşun, 13 (% 12.03)'ü bir ilaca kar-

şı dirençli, 5 (%4.65)'i birden fazla ilaca karşı dirençli bulunarak dağılımı Tablo 1 de gösterilmiştir.

Daha önce antitüberkülo tedavi almayan 84 (%77.77) olgudan izole edilen suşların 74 (%88.09)'ü, dört antitüberkülo ilaca da duyarlı bulunmuştur. On (%11.91) suş ise en az bir antitüberkülo ilaca dirençli bulunmuştur. (8'i bir ilaca, 2'si birden fazla ilaca). Bu suşların direnç dağılımı Tablo 1 de gösterilmiştir.

Daha önce antitüberkülo tedavi alan 24(%22.22) olgudan izole edilen suşların 16(%66.66)'ı tüm ilaçlara duyarlı iken, 8(%33.33)'inde en az bir antitüber-

Tablo1. Anti tüberkülo ilaçlara dirençli M. tuberculosis suşlarının dağılımı

Antitüberkülo ilaçlar	Genel Direnç Dağılımı		Primer Direnç Dağılımı		Sekonder Direnç Dağılımı	
	N:108	%	n:84	%	n:24	%
SM	1	0.9	1	1.2	0	0
RFM	1	0.9	1	1.2	0	0
INH	11	9.3	6	7.2	5	16.7
ETB	0	0.9	0	0	0	4.2
SM+INH	1	0.9	1	1.2	0	0
INH+RF	1	0.9	1	1.2	0	0
INH+ETB	1	0.9	0	0	1	4.2
INH+RF+ETB	2	1.9	0	0	2	8.3
Toplam	18	16.7	10	11.9	8	33.4

külo ilaca dirençli bulunmuştur. Bu suşların 5(%20.83)'inde tek, 3(%12.50)'ünde birden fazla ilaca direnç belirlenmiştir. Dirençli olan bu suşların dağılımı Tablo 1 de gösterilmiştir.

INH ve RF'e birlikte dirençli suş sayısı 3(%2.77) (primer % 0.92, sekonder % 1.85) iken ayrı ayrı veya birlikte dirençli suş sayısı 15 (% 13.88) olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Son yıllarda tüm dünyada HIV epidemisi ile birlikte birden çok ilaca dirençli tüberküloz basiline etken olduğu olgulardaki artış ve dünya nüfusunun 1/3'ünün tüberküloz basili ile enfekte olması, her yıl sekiz milyon yeni tüberküloz olgusunun saptanması ve üç milyon kişinin bu enfeksiyondan ölmesi dikkatlerin yeniden tüberküloza çekilmesine neden olmuştur.

Türkiye'de tüberküloz ilaç dirençlerine ait çeşitli

bölgelerden bildirilen direnç sonuçları arasında farklılıklar izlenmektedir. Ülkemizin sosyo-ekonomik durumu, iklim koşulları, gelişmişlik düzeyi bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle coğrafi bölgeler arasındaki direnç değerlerinde önemli farklılıklar gözlenmektedir. Karabay ve ark.(12) tarafından Edirne'de yapılan bir çalışmada INH, RF, SM, ETB dirençleri araştırılmış, sırasıyla; %23.5, %21.8, %21.8, %7.50 olarak saptanmıştır. Aynı sıra ile Çetinkaya ve ark. (13) Elazığ'da %24.8, %20.8, %24.8, %7.2, Yorgancıoğlu ve ark.(14) İzmir'de %10.5, %6.6, %12, %1.06, Özcan ve ark.(15) Kayseri'de %47.6, %19 %38.1, %16.7 oranlarında direnç bildirilmişlerdir. Bu çalışmaların hepsinde de duyarlılık testleri proporsiyon yöntemi ile çalışılmıştır.

Günümüzde ise BACTEC, MGIT, MB/BacT gibi sistemlerle de duyarlılık testleri daha hızlı bir şekilde yapılabilmektedir. BACTEC sistemi ile yapılan çalışmalarda, INH, RF, SM, ETB direnç oranları sırasıyla; Özcan ve ark.(15) %7.3, %22.1, %10.1, %4.6, Aydın ve ark(16) %22.2, %7.4, %4.5, %4.0, Över ve ark(17), %21.4, %10.7, %3.6, %10.7; Uzun (18) %14.2, %4.8, %7.2, %4.8; Öztürkeri ve ark(19) tarafından %33.9, %20.3, %13.5, %19.9 olarak bildirilmiştir. İzmir'de, Dibek (20) uzmanlık tezinde MB/BacT ile yaptığı çalışmada ortalama direnç oranlarını sırasıyla %18, %4, %5.4, %0 olarak bildirmiştir.

Bu çalışmada Isparta ve yöresinde M. tuberculosis izolatlarında MGIT sistemi ile primer antitüberkülo ilaçlara karşı ortalama direnç oranları ise aynı sıra ile %13.88, %1.85, %1.85, %0.92 olarak saptanmıştır. Bu oranlar genel olarak Türkiye ortalamalarının altında bulunmuştur.

Primer direnç, tüberküloz ilaçlarını henüz kullanmamış yeni tüberkülozlu bir hastada tedaviye başlamadan önce saptanan ilaç direncine verilen isimdir. Dirençli tüberküloz basili saçan kronik hastaların, sağlam kişileri infekte ederek, bu kişilerde hastalığa neden olması sonucu oluşmaktadır. Bir toplumda primer direncin yüksek bulunması, uygulanan tedavi programının yetersizliğini göstermektedir(21). Ülkemizde çeşitli bölgelerden elde edilen primer direnç oranları arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. L-J besiyerinde proporsiyon yöntemi ile primer ilaç dirençlerini INH,

RF, SM ve ETB'e karşı sırasıyla; Karabay ve ark(12) Trakya'da %15.3, %8.5, %11, %2.5 ; Çetinkaya ve ark.(22) Malatya'da %11.1, %6.3, %19, %0; Çetinkaya ve ark. (13) Elazığ'da %11.5, %7.6, %16.6, %1.2; Yorgancıoğlu ve ark(14) İzmir'de %7.56, %3.92, %11, %0; Arseven ve ark(21) ise Doğu Karadeniz'de %15, %7.5, %12, %2.2 olarak bildirmişlerdir. Yöremizde primer ilaç dirençleri sırasıyla %7.14, %2.38, %2.38, %0 bulunarak, yöntem farklılığı göz ardı edildiğinde, tüm bildirilen yörelere göre düşük düzeyde olduğu ancak Yorgancıoğlu ve ark(14)'nın çalışmaları ile paralel olduğu saptanmıştır. Malatya ve İzmir'den bildirilen çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da ETB'la primer direnç saptanmamıştır.

Sekonder direnç, başlangıçta tüberküloz ilaçlarına duyarlı basillerle infekte olan hastaların tedaviye uyumsuzluk, yanlış doz ve/veya tedavi şeması ya da yetersiz süre tedavi alması nedeniyle basil popülasyonunda bulunan ilaca dirençli doğal mutantların çoğalması sonucu gelişmektedir. Ülkemizde bildirilen sekonder ilaç direnç oranları ürkütücü boyutlara varmıştır. L-J besiyerinde proporsiyon yöntemi ile yapılan çalışmalarda sekonder ilaç dirençlerini INH, RMP, SM, ETB 'e karşı sırasıyla; Karabay ve ark.(12) Trakya'da %41.7, %37.5, %51, %18.8, Çetinkaya ve ark.(22) Malatya'da %37.5, %39.5, %35, %16, Çetinkaya ve ark.(13) Elazığ'da %46.8, %42.5, %38.2, %17.5, Yorgancıoğlu ve ark.(14) İzmir'de %19.9, %15.2, %15, %1.5, Arseven ve ark. (21) ise Doğu Karadeniz'de %37.6, %21.2, %27.5, %8.8 olarak bildirmişlerdir . Yöremizde sekonder ilaç dirençleri ise aynı sırayla %29.16, %8.33, %0, %16.66 olarak saptanmıştır. Bu grupta Yorgancıoğlu ve ark(14) 'nın çalışmalarındaki bulgulardan yüksek fakat diğer çalışmalara göre göreceli olarak daha düşük düzeyde direnç saptanırken, SM'e dirençli suş bulunmamıştır.

Bu çalışmada saptanan sekonder direnç oranları, ülkemizin değişik yörelerinde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında; İzmir'de yapılan çalışmaya göre daha yüksek diğer bölgelere göre genel olarak düşük seviyede bulunmuştur. Bu fark bölgeler arasındaki sosyoekonomik ve gelişmişlik düzeylerine bağlanabilir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek hastalarda tedavi protokolüne uyum yüksek düzeylerde olmakta; bu da sekonder direnç gelişmesine engel olmaktadır. Toplumda sekonder direnç oranlarının artması, o

toplumdaki primer direnci de artırmaktadır. Ancak yöremiz direnç oranları ülkemizin Malatya, Elazığ, Kayseri illeri ve Trakya bölgesine göre daha düşük düzeylerde tespit edilmiştir. Bu bölgelerdeki primer direnç oranları ile yöremiz direnç oranları arasında çok büyük bir fark bulunamamış ancak sekonder ilaç dirençleri arasında INH dışında büyük farklar saptanmıştır. Yöremizde sekonder INH direnci %33.3 olarak belirlenmişken, Trakya'da % 41.7, Malatya'da % 37.5, Elazığ'da %46.8 olarak bildirilmiştir. Fakat RF için bildirilen rakamlarla yöremiz arasında belirgin bir fark göze çarpmaktadır. Yöremizde sekonder RF direnci %8.33 olarak saptanmışken, bu oran İzmir'de %15.2 olarak bulunmuştur. Sekonder RF direnci Trakya'da %37.5, Malatya'da %39.5, Elazığ'da %42.5 olarak bildirilmiştir. Bu fark bölgeler arası sosyoekonomik düzeyle bir ölçüde açıklanabilirse de çalışma yönteminin de etkisinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir.

Özcan ve ark (15,23) 'nın Kayseri'de yaptığı iki ayrı çalışmada; BACTEC ile ilaç dirençleri; INH %7.3, RF %22.1, SM %10.1, ETB %4.6 olarak saptanmışken; proporsiyon yöntemi ile INH %47.6, RF %19., SM %38.1, ETB %16.7 olarak bildirilmiştir. İki çalışma ayrı zamanlarda ve ayrı hastalarda yapıldığı halde aradaki fark çok belirgindir. Bu nedenle ülkemizde uygulanan tüberküloz ilaç duyarlılık testlerinin standardize edilmesi gerektiği bildirilmiştir(24).

Ülkemizde saptanan yüksek primer ilaç direnci ve çok ilaca dirençli tüberkülozlu olguların tedavisinde karşılaşılan sorunlar tüberküloz basillerinin ilaç duyarlılığı konusunda güvenilir bilgiler edinmeyi zorunlu kılmıştır. Bununla birlikte klasik yöntemlerle ilaç direncinin in-vitro olarak %100 doğru tespit edilmesi hemen hemen imkansız olarak kabul edilmiştir. ABD'de tüberkülozda ilaç duyarlılık testlerini yapan laboratuvarların %50'sinin sonuçlarının standartların dışında olduğu bildirilmiştir(25). Kızgın ve ark.(24) 64 M. tuberculosis suşunu, sonuçlardan habersiz olmak üzere İstanbul Süreyyapaşa ve Naile Sağlam Laboratuvarları'nda ayrı ayrı absolü konsantrasyon yöntemiyle ilaç duyarlılıkları açısından değerlendirilmiş; karşılaştırılan 64 suşunu 21'inde (%32.8) sonuçları aynı, 43 suşda (%67.2) ise bir veya daha fazla ilaca karşı farklılık saptamıştır. Altmışdört suşda her iki laboratuvarın ilaç sayısına göre

arasındaki farklar karşılaştırıldığında, bir ilaç farkının en yüksek oranda olduğu görülmüş; 2 suşta ise bir laboratuvar 4 ilaca birden dirençli sonuç verdiği halde, diğeri 4 ilaca da duyarlı olarak sonuç bildirmiştir.

Tüberküloz tedavisinde özellikle INH ve RF'nin ayrı bir önemi vardır. Toplum düzeyinde RF direncindeki artış, tüberküloz eradikasyonunun önündeki en büyük engel olarak görülmektedir(25).

Yöremizde INH ve RF'nin ayrı ayrı veya birlikte direnç oranları yurdumuzun diğer bölgelerine göre daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Yöremizde INH ve RF'nin ayrı ayrı veya birlikte dirençli olarak saptandığı olgu oranı %13.88'dir. INH ve RF'nin ikisine birden dirençli hasta oranı ise %2.77 (primer %0.92, sekonder %1.85) olarak saptanmıştır. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yapılan çalışmada iki ilacın ayrı ayrı veya birlikte direnç oranı primer dirençlilerde % 14.4, sekonder dirençlilerde ise %22.6 olarak bildirilmiştir. İki ilacın birlikte dirençli olduğu hasta oranı ise primer dirençlilerde % 3.1, sekonder dirençlilerde ise %11.6'dır. İzmir'de ise INH ve RF'nin birlikte veya ayrı ayrı dirençli olduğu hasta oranı % 16.42 olarak bildirilmişken, INH ve RF'nin birlikte direnç oranı % 5.94'dür. Aradaki farkın bölgeler arası sosyoekonomik düzeye ve duyarlılık testlerinin çalışıldığı sistemlere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ülkemizde INH ve RF direnç oranları; gelişmiş ülkelere göre daha yüksek düzeydedir. Robert ve ark'nın (26) Fransa'da yaptıkları çalışmada; INH ve RF'nin birlikte direnç oranı primer vakalarda % 0.3, sekonder vakalarda ise % 3.7 olarak bildirilmiştir. Antunes ve ark'nın (27) Portekiz'de yaptıkları çalışmada ise; INH'in primer direnci % 7.7, sekonder direnci % 31.1, RF'nin primer direnci % 1.9, sekonder direnci % 20.9; INH ve RF'nin birlikte primer direnci % 1.8, sekonder direnci ise % 20.9 olarak bildirilmiştir. Fransa'dan bildirilen bu direnç oranlarının, ülkemize göre belirgin oranda düşük düzeyde olduğu görülmektedir. Portekiz ile ülkemiz arasında ise bildirilen rakamlarda benzerlikler göze çarpmaktadır. Bu fark ülkeler arasındaki sosyoekonomik gelişmişlik düzeyine, uygulanan tüberküloz kontrol programlarına bağlanabilir.

Ülkemizde toplumun tümünü yansıtan, güvenilir, stan-

standartize edilmiş direnç raporları bulunmamakla beraber, çeşitli merkezlerden bildirilen raporlar ve klinik tecrübeler Türkiye’de önemli boyutta bir direnç sorununun olduğunu göstermektedir. Her tüberküloz basil topluluğunda M. tuberculosis’in rasgele mutasyonları sonunda tek tek ilaçlara karşı, belirli sıklıkta ve kendiliğinden direnç gelişmektedir. Ancak bu mutasyonların kemoterapiye etkileri sınırlı düzeylerde kalmaktadır. Fakat az sayıda ilaç içeren ve/veya kısa süreli tedavi rejimleri, yetersiz doz ve/veya hatalı uygulamalar sonucunda yüksek oranda çok sayıda ilaca karşı dirençli basiller ortaya çıkmakta ve bu basiller ile infekte hastaların tedavisinde başarısızlık riskinin çok yüksek olduğu görülmektedir(28).

Bu çalışmaların ışığında ülkemizde tüberküloz kemoterapisini tehdit eden yüksek primer ve sekonder ilaç dirençleri nedeniyle duyarlılık testlerinin standardizasyonunun ve/veya ilaç duyarlılık testlerinde hızlı ve güvenilir yeni sistemlerden ülkemiz gerçekleri göz önünde bulundurularak, faydalanılmalıdır. Gerek tüberküloz basilinin izolasyonunda, gerekse birinci sınıf anti tüberkülo ajanlara karşı duyarlılık testlerinin standartize edildiği, hızlı, güvenilir bir sistem olan MGIT sistemi; aynı zamanda ek pahalı cihazlar gerektirmemesi, radyoizotopik madde içermemesi ve her laboratuvarında kolaylıkla kullanılabilmesi nedeniyle ülkemizde tüberkülozla mücadelede daha yaygın bir şekilde kullanılabilceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak yöremizde izole edilen M. tuberculosis suşlarında diğer çalışmalara göre genel olarak daha düşük oranda direnç saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Kocabaş A. Akciğer tüberkülozu.** : Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds) İnfeksiyon hastalıkları p396-443 Nobel Tıp Kitab evleri, İstanbul (1996)
2. The World Health Report 1995. Brindging the Gaps. World Health Organisation Geneva 1995
3. **Koç, Keskin N, Zeybekoğlu E, Bilginer G, Avşallı A, Ersoy C, Önül F:** Antalya İli merkez ve ilçe dspanserlerinde 1995 yılında izlenen 335 tüberkülozlu olgunun değerlendirilmesi. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı
4. **Busillo CP, Iasonau KD, Sonjana V, Sonjana V, Solumakis S, Davidson M, Mullen MP:** et all. Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. Chest 102: 797 (1992)
5. **Frieden JR, Sterling T, Mendez AP, Kilburn JO, Ca-**

uthon GM, Dooley SW: The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. N Eng J Med. 328: 523 (1993)

6. **TB. A Global emergency.** WHO report on the epidemic WHO 1994

7. **Noodoek GT, Van Embden JDA, Kolk AHJ:** Reability of nucleik asid amplification for detection of Mycobacterium tuberculosis complex. An international collaborative quality control study among 30 laboratories. Clin Microbiol 34: 3522 (1996)

8. **Casal M, Gutierrez J, Vaquero M:** Comparative evaluation of the Mycobacterium Growth Indicator Tube whit BACTEC TB system and Lowenstein-Jensen Medium for Isolation of Mycobacteria from Clinical Specimens. Int J Tuberc Lung Dis 1:81 (1997)

9. **Suzuki K, Tsuyuguchi K, Matsumoto H, Niimi A, Tanaka E, Murayama T, Amitami R, Kuze F.** [Evaluation of mycobacterium growth indicator tube (MGIT) for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis isolates]. Kekkaku (Abstract) 72:187 (1997)

10. **Nolte FS, Metchock B. Mycobacterium.** In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. (ed) Manuel of Clinical Microbiology. p: 400, 6th ed. ASM press Washington DC (1995)

11. **Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenber PC, Winn.(eds) Mycobakteria in:** Diagnostic Microbiology, p 703-55, 4th ed. Lippincot comp. Philadelphia (1992).

12. **Karabay O, Otkun M, Akata F, Karlıkaya C, Tuğrul M, DüNDAR V :** Trakya bölgesinde antitüberküloz direnci ve ilişkili risk faktörleri. İnfek Derg. 13: 43 (1999)

13. **Çetinkaya E, Özlü T :** Elazığ ili Verem Savaş Dispanserindeki erişkin akciğer tüberkülozunda ilaç direnci; TÜSAD XXIII. Ulusal Kongresi, Solunum 20, (1995).

14. **Yorgancıoğlu A, Aktoğu S, Çırak K, Uçan ES, Köse T, Florat N:** Akciğer tüberkülozunda ilaç direnci; TÜSAD XXIII. Ulusal Kongresi, Solunum 20, (1995).

15. **Özcan M, Demir R, Fazlı ŞA, Özemesi M:** Kayseri Yöresinde tüberküloz basillerinin tipleri ve resistans durumları; TÜSAD XX Ulusal Kongresi Solunum17, (1992).

16. **Aydın Ö, Özakın C, Gedikoğlu S.** 175 Mycobacterium tuberculosis complex suşunun BACTEC ile saptanan anti-tüberküloz ilaç duyarlılıkları, 2. Ulusal Mikobakteri Sempozyumu, (1998)

17. **Över U, ESKİTÜRK A, SÖYLETİR G, BABACAN F, BOZOK JC.** Marmara Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı verilerinin retrospektif değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 26: 99 (1996)

18. **Uzun M.** Tüberküloz tanısında Erlich-Ziehl Neelsen, florokrom boyama yöntemleri ile BACTEC ve Lowenstein-Jensen kültür yöntemlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi. İst. Üniv. Sağ. Bil. Enst. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi (1994)

19. **Öztürkeri H, Emektaş G, Kocabey Ö, Gözüaçık A.** Isoniazid, Rifampin, Streptomisin ve etambutolün tüberküloz basillerine in-vitro etkinlikleri: BACTEC test yöntemi ile alınan sonuçlar. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 29: 58 (1999).

- 20. Dibek MA.** Mycobacterium Tuberculosis Complex kökenlerinin MB/Bac T sistemiyle ilaç duyarlılıklarının saptanması ve standardize edilmesi. Ege Üni. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi (1999).
- 21. Arseven O, Eraksoy H, Uzun Y, Sepkin C, Kalaycıoğlu A, Özmenenoğlu M, Bölükbaşı O:** Doğu Karadeniz Bölgesinde tüberküloz ilaçlarına direnç durumu. Klimik Derg. 2: 63 (1995)
- 22. Çetinkaya E, Özlü T :** Malatya İli Verem Savaş Dispanserindeki erişkin akciğer tüberkülozlu olgularda primer ve sekonder direnç. TÜSAD XXIII. Ulusal Kongresi, Solunum 20, (1995).
- 23. Özcan M, Özbal Y, Fazlı ŞA, Kılıç H:** Kayseri’de tüberküloz kompleksi mikobakterinin antitüberkülotiklere karşı direnç durumu; (Abstract) 2. Ulusal Mikobakteri Sempozyumu (1998).
- 24. Kızgın Ö, Tahaoglu K, Kılıçarslan Z, Partal M:** İstanbul’da tüberküloz ilaç duyarlılık testlerinin standardizasyonu; TÜSAD XXIII. Ulusal Kongresi Solunum 20, (1995).
- 25. Toman K:** Tuberculosis case finding and chemotherapy questions and answers; Genava WHO, (1979)
- 26. Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Carbonnelle B, Grosset J:** Surveillance of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in France. 1995-1997. AZAY Mycobacteria study grup. Int Tuberc Lung Dis 7:665 (2000).
- 27. Antunes ML, Aleixo-Dias J, Antunes AF, Pereira MF, Raymundo E, Rodrigues MF :** Anti-tuberculosis drug resistance in Portugal. Int J Tuberc Lung Dis. 4:223 (2000)
- 28. Tahaoglu K :** Direnç paterni, direnç sorunu, boyutu, Türkiye ve Dünya tedavi başarı oranları, ilkeleri; Bakteri-yoloji, Türkiye’de Proporsiyon yönteminin durumu; TÜSAD XXIII. Ulusal Kongresi, Solunum20, (1995).