

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL INVESTIGATION

Retrospektif Olarak Tüberküloz Laboratuvarının Altı Yıllık Sonuçları ve Antimikobakteriyel İlaçlara Direnç Oranları

The Six-Year Retrospective Results of Tuberculosis Laboratory and Anti-mycobacterial Drug-Resistance Rates

Hikmet Eda Alışkan¹, Ebru Bostanoğlu², Tuba Turunç³, Şule Çolakoğlu¹, Yusuf Ziya Demiroğlu³, Ebru Kurşun³, Jülide Sedef Göçmen², Müge Demirebilek²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Abstract

AMAÇ: Bu retrospektif çalışmada tüberküloz şüpheli örneklerde *M. tuberculosis* kompleks oranlarını, yöntemlere göre farklılıklarını değerlendirmek, kültür metodu ile pozitiflik tespit edilen örneklerin antitüberküloz ilaçlara direnç oranlarını belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarında tüberküloz şüphesi bulunan 6814 klinik örnek retrospektif olarak incelenmiştir. NaOH-NALC uygulaması sonrası yayma preparat hazırlanmış, Löwenstein-Jensen (L-J) katı besiyerine ve BACTEC 12B sıvı besiyerine ekimleri yapılmıştır. Mikroskopik olarak aside dirençli bakteri varlığı 2005-2008 yılına ait örneklerde Ehrlich Ziehl Neelsen, 2008-2010 yılları arasındaki örneklerde auramin-rodamin yöntemi ile araştırılmıştır. Pozitiflik saptanan örneklerde BACTEC 460 sistemi ile NAP testi sonucunda *M. tuberculosis* kompleks olarak tespit edilen 373 örneğe BACTEC 460 TB radyometrik yöntemi ile ilaç duyarlılık testi uygulanmıştır.

BULGULAR: Balgam (n=2628) en sık karşılaşılan örnektir ve biyopsi örnekleri en yüksek pozitiflik oranına sahiptir (%18.5). BACTEC 460TB yöntemini altın standart olarak aldığımızda ARB yönteminin *Mycobacterium tuberculosis* kompleks saptama duyarlılığı %50, özgüllüğü %99.7, L-J yönteminin duyarlılığı %80, özgüllüğü %99.7'dir. Birinci kuşak antitüberküloz ilaçlara direnç oranları tekli düzeyde etambutol, INH, streptomisin, rifampin için sırasıyla %3.2 (n=12), %2.9 (n=11), %2.1 (n=8), %0.5 (n=2) olarak tespit edilmiştir. Çoklu ilaç direnci (ÇİD) 8 suşta (%2.1) saptanmıştır.

SONUÇ: Tüm örneklerde tüberküloz saptanma oranı %5.7 bulunmuştur. ÇİD oranları hasta popülasyonunda çok yüksek olmamasına rağmen, direncin belirlenmesi tedavi takibi açısından önemlidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: *Mycobacterium tuberculosis*, antitüberküloz ajanları, ilaç direnci, çoklu

OBJECTIVE: In this retrospective study, the evaluation of *M. tuberculosis* complex rates and method-based differences were used to determine the resistance rates of culture positive samples to anti-tuberculosis drugs.

MATERIAL AND METHODS: Six thousand, eight hundred and fourteen tuberculosis suspicious clinical samples were examined retrospectively in the Baskent University Faculty of Medicine Adana Hospital microbiology laboratory. After the NaOH-NALC method, all specimens were examined directly, cultured on Löwenstein-Jensen (L-J) and BACTEC 12B medium. Microscopic examinations for acid-fast bacillus were done with Ehrlich Ziehl Neelsen stain between 2005 and 2008 and auramine-rhodamine stain between 2008 and 2010. 373 samples identified as *M. tuberculosis* as a consequence of NAP testing using the BACTEC 460 system were tested for sensitivity to anti-tuberculosis drugs with a BACTEC 460 TB radiometric method.

RESULTS: Sputum (2628) was the most common specimen, and biopsy samples had the highest positivity rates (18.5%). The sensitivity of acid-fast stain to observe tuberculosis rates was 50% and specificity was 99.7%; the BACTEC 460TB assay was considered the gold standard. The Löwenstein-Jensen culture method had 80% sensitivity and 99.7% specificity when compared with the BACTEC 460TB method. Single drug resistance rates in first line anti-tuberculosis drugs for ethambutol, INH, streptomycin, and rifampin were 3.2% (n=12), 2.9% (n=11), 2.1% (n=8), 0.5% (n=2), respectively. Multidrug resistance was determined in 8 strains (2.1%).

CONCLUSION: The tuberculosis detection rate was 5.7% for all samples. Although multidrug resistance rates are not very high in our patient population, determination of resistance is important for treatment follow-up.

KEY WORDS: *Mycobacterium tuberculosis*, anti-tubercular agents, drug resistance, multiple

Geliş Tarihi: 15.02.2012

Kabul Tarihi: 07.06.2012

Received: 15.02.2012

Accepted: 07.06.2012

Bu çalışma 'Mycobacterium tuberculosis suşlarının antitüberküloz ilaçlara direnç oranlarının iki farklı dönemde karşılaştırılması' başlığı ile 1-5 Mart 2011'de İstanbul'da 3.EKMUD Bilimsel Platformu'nda, 'Mikrobiyoloji Laboratuvarı Tüberküloz Sonuçları:Altı Yıllık Retrospektif Veriler' başlığı ile 23-26 Mart 2011'de Çukurova Üniversitesi Adana'da XXVI. Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Ebru Bostanoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye Tel: +90 312 246 66 66-1512 E-posta: eevren74@yahoo.com

©Telif Hakkı 2013 Türk Toraks Derneği - Makale metnine www.toraks.dergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Turkish Thoracic Society - Available online at www.toraks.dergisi.org



GİRİŞ

Tüberküloz (TB), uzun yıllardan beri bilinen, tarihsel açıdan önemi olan, geçmişte epidemilere sebep olmuş enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Sıklığı zamanla azalmasına rağmen, 1990'lardan bu yana çoklu ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) olgularının ortaya çıkması, tüm dünyada tüberküloz hastalığının kontrolünde bir tehdit olarak karşımıza çıkmaktadır [1,2].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya popülasyonunun 1/3'ünün tüberküloz basili ile enfekte olduğunu, 2010 yılında 5.7 milyon yeni ve rekürren tüberküloz vakasının ortaya çıktığını bildirmektedir [3].

Ülkemizde tüberküloz prevalansına baktığımızda, hasta bildirimi ve kayıt sistemlerindeki eksiklikler nedeniyle olgu sayıları tam olarak belirlenememekle birlikte Türkiye'de Verem Savaşı 2011 raporuna göre 2009 yılında Türkiye'nin tüberküloz prevalans hızı yüz binde 25'dir [4].

Tüberküloz tanısı için, mikroskopik inceleme, konvansiyonel kültür, otomatize kültür sistemleri ve moleküler yöntemler kullanılabilmektedir. Mikroskopik inceleme özellikle tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde özgülüğü yüksek olan ve çoğu laboratuvar tarafından tercih edilen kolay, ucuz, hızlı bir yöntemdir. Bu amaçla kullanılan florokrom boyama yöntemi küçük büyütmede inceleme yapılarak kısa sürede daha fazla alanın incelenmesine olanak sunan kolay bir yöntemdir ancak yanlış pozitiflik tespit edilebilir [5]. Kültür yöntemi mikroorganizmanın varlığının tespit edilmesi, türünün belirlenmesi, antibiyotik duyarlılığının yapılabilmesine imkan sağlar. Ancak 4-5 hafta gibi uzun bir sürede sonuçlanması dezavantajı olup, bu süreyi otomatize sistemler kısaltmaktadır [6]. Moleküler yöntemler ise hem tanı hem de direnç tespitinde hızlı, ancak uygulamada standardize edilmemiş ve pahalı yöntemlerdir. Moleküler yöntemlerin kültür ile beraber değerlendirilmesi daha güvenilir sonuç vermektedir [7].

Çoklu ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB); diğer anti-TB ilaçlara direnç varlığında ve/veya yokluğunda en azından izoniazid ve rifampisine dirençli *M. tuberculosis* olarak tanımlanmaktadır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 2008 yılında 440.000 yeni ÇİD-TB vakası olduğunu, bu vakaların toplam TB vakalarının yaklaşık yarısını oluşturduğunu bildirmektedir. Ülkemizde 2010 yılında toplam 16.551 kayıtlı tüberküloz olgusu bildirilmektedir [3]. ÇİD-TB tanımına girmeyen ancak bir ilaçtan fazlasına direncin görüldüğü en sık direnç INH ve SM'ne karşı görülmektedir. Ülkemizde farklı zamanlarda değişik bölgelerde yapılan araştırmalarda ÇİD tüberküloz izolatlarının oranı %4-10 arasında bildirilmektedir [8-11].

Bu çalışmada, laboratuvarımıza gönderilen TB şüpheli örneklerde *M. tuberculosis* kompleks saptanma oranlarını, yöntemlere göre farklılıkları değerlendirmek ve TB kültür metodu ile pozitiflik tespit edilen TB basili kökenlerinin antitüberküloz ilaçlara direnç oranlarını belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2005-2010 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılan ve tüberküloz şüphesi ile incelenen

6814 klinik örnek (balgam, bronkoalveolar lavaj, steril vücut sıvıları, doku vb.) retrospektif olarak incelenmiştir.

Mikroskopi ve Kültür

Laboratuvara gelen tüm örneklerle (steril vücut sıvıları ve biyopsi örnekleri hariç) kültür öncesinde NaOH-NALC yöntemi ile homojenizasyon-dekontaminasyon işlemi uygulandı. Tüm örnekler santrifüj ile konsantre edilerek örneklerden mikroskopik inceleme için yayma preparat, Löwenstein-Jensen (L-J) katı besiyerine ve içerisinde Middlebrook 7H12 bulunan BACTEC 12B (BD Diagnostic, Maryland, USA) sıvı besiyerine ekim yapıldı.

Boyalı mikroskopik inceleme için 2005-2008 yılına ait örnekler Ehrlich Ziehl Neelsen, 2008 yılından sonraki örnekler auramin-rodamin yöntemi ile boyanarak aside dirençli bakteri (ARB) varlığı araştırıldı. Bu yöntemle pozitif bulunan örnekler EZN ile boyanarak doğrulandı. Balgam örnekleri sahadaki basil sayısına göre kantitatif olarak derecelendirildi.

Kültür için L-J ve BACTEC 12B şişeleri 37°C'de 6 hafta inkübe edildi. Ekim yapılan BACTEC 12B şişeleri, BACTEC 460 TB (BD Diagnostic, Maryland, USA) otomatize radyometrik cihazında okutulularak üreme indeksi (GI) kaydedildi. Şişeler 3 hafta boyunca haftada 3 kez, sonraki 3 hafta boyunca haftada 1 kez okutulularak GI belirlendi. GI >10 olan örnekler pozitif sonuç olarak değerlendirildi. Pozitiflik saptanan örnekler GI 50-100 aralığında iken, boyalı inceleme yapılarak mikroskopik olarak değerlendirildi. 6 hafta boyunca GI <10 olan örnekler L-J besiyerinde de üreme olmaması durumunda negatif olarak raporlandı.

Tanımlama

Pozitiflik saptanan örneklerde *M. tuberculosis* kompleksi tanımlamak için BACTEC 460 sistemi ile NAP (p-nitro- α -asetilamino- β -hidroksi-propiofenon) testi uygulandı. Örnekler 12B şişesinden 1 mL besiyeri alınarak içerisinde NAP diski bulunan şişeye aktarıldı. Diğer şişe kontrol şişesi olarak bırakıldı. Şişeler 37°C'de inkübe edilerek 2-7 gün aralığında her gün cihazda okutuldu. Kontrol şişesinde GI artmasına rağmen, NAP testi yapılan şişede GI azalıyor veya değişmiyorsa *M. tuberculosis* kompleks olarak değerlendirildi. Sadece L-J'de üreyen suşlar da BACTEC 12B şişesine alınarak identifikasyonları yapıldı.

İlaç Duyarlılık Testi

NAP testi sonucunda *M. tuberculosis* kompleks olarak tanımlanan 373 kökene BACTEC 460 TB yöntemi ile ilaç duyarlılık testi uygulandı. Son konsantrasyonları izoniazid için 0.1 µg/mL, etambutol için 2.5 µg/mL, streptomisin ve rifampisin için 2.0 µg/mL olacak şekilde hazırlanan 12B şişelerine üreme olan şişeden 0.1 mL besiyeri aktarıldı. Şişeler 37°C'de inkübe edilerek her gün cihazda okutuldu. Kontrol şişesinde GI $\geq$ 30 olduğunda, antibiyotik içeren şişelerin bir önceki güne göre GI farkları alındı ve bu değer Delta GI olarak değerlendirildi. Delta GI değeri kontrol şişesinin değerinden büyük ise sonuç dirençli olarak raporlandı.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar veri seti SPSS 17.0 (Chicago, USA) paket programı ile analiz edilmiştir. Pozitiflik oranlarının materyalin cinsleri-

ne göre dağılımlarının istatistiksel değerlendirilmesi Pearson ki-kare ve iki oran z testleri ile incelenmiştir. Sonuçlar sayı (n) ve yüzde (%), duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer olarak ifade edilmiş, $p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam 6814 adet örneğin alınma yerlerine göre dağılımı ve pozitiflik oranları Tablo 1’de verilmiştir. Laboratuvara yollanan örnekler içinde 2628 örnekle balgam birinci sırayı almış, bunu 1008 örnekle bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı takip etmiştir. Pü/apse (n=538) örnekleri ise solunum sistemi dışından gelen en sık örnektir. Bunu 537 örnekle beyin omurilik sıvısı (BOS) takip etmiştir.

Örneklerde kültür pozitiflik oranlarına bakıldığında en yüksek oran biyopsi materyallerinde (%18.5) görülürken bunu %9.8’lik oranı ile balgam örnekleri takip etmiştir. Laboratuvara gönderilen 33 CAPD (sürekli ayaktan periton diyalizi) sıvı örneğinde hiç pozitiflik saptanmamıştır (Tablo 1). Örnekler göre pozitiflik dağılımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı çıkmıştır ($p<0.001$).

Toplam 390 örnekte herhangi bir yöntemle tüberküloz pozitifliği saptanmış, pozitiflik saptanan örneklerin kullanılan yöntemle göre pozitiflik sayı ve oranlarının dağılımları Tablo 2’de verilmiştir. 390 pozitif örneğin 244’ü balgam (%62.6), 63’ü BAL (16.2), 23’ü pü/apse materyali (%5.9), 17’si biyopsi materyali (%4.4), 17’si plevra sıvısı (%4.4), 10’u idrar (%2.6), 9’u steril vücut sıvısı (%2.3), 4’ü BOS (%1), 2’si açlık mide suyu (%0.5), biri trakeal aspirat (%0.3) örneğidir. BACTEC 460TB yöntemini altın standart olarak aldığımızda; ARB yönteminin *Mycobacterium tuberculosis* kompleks saptama duyarlılığı %50, özgüllüğü %99.7, pozitif prediktif değeri %92, negatif prediktif değeri %97 olarak tespit edilmiştir. Mikroskopik incelemede EZN yöntemiyle incelenen 306 kültür pozitif örneğin 152’si (%52.2), aura-

min-rodamin boyasıyla incelenen 67 örneğin ise 35’i (%49.7) pozitif bulunmuştur ($p>0.05$). BACTEC 460TB yöntemi L-J kültür yöntemi ile karşılaştırıldığı zaman L-J kültür yönteminin duyarlılığı %80, özgüllüğü %99.7, pozitif prediktif değeri %95, negatif prediktif değeri %99 olarak tespit edilmiştir. L-J kültür yöntemi ARB ile karşılaştırıldığı zaman ARB yönteminin duyarlılığı %58, özgüllüğü %99.7, pozitif prediktif değeri %90, negatif prediktif değeri %98 olarak tespit edilmiştir.

Antitüberküloz ilaç duyarlılık 390 örneğin 373’ünde çalışılmış olup bunların hepsi *Mycobacterium tuberculosis* komp-

Tablo 2. TB saptanan örneklerin yöntemlere göre pozitiflik sayı ve oranlarının dağılımı

Yöntem	Pozitif (%)
L-J*	1 (0.26)
BACTEC	56 (14.36)
ARB**, L-J	16 (4.10)
BACTEC, ARB	19 (4.87)
BACTEC, L-J	130 (33.33)
BACTEC, ARB, L-J	168 (43.08)
Toplam	390 (5.72)

*L-J: Lewenstein-Jensen

**ARB: Aside Dirençli Boyama

Tablo 3. *M. tuberculosis* kompleks izolatlarının antitüberküloz ilaçlara dirençli suş sayı ve oranları

Antitüberküloz ajan	Dirençli suş sayısı (%)	İzole edildiği materyal (sayı)
Etambutol	12 (3.2)	Balgam (10), BAL (1), İdrar (1)
İzoniazid	11 (2.9)	Balgam (8), BAL (1), Pü (1), Plevra sıvısı (1)
Streptomisin	8 (2.1)	Balgam (4), BAL (3), Pü (1)
Rifampisin	2 (0.5)	Balgam (2)
Rifampisin+İzoniazid	2 (0.5)	Balgam (2)
Etambutol+İzoniazid	7 (1.9)	Balgam (8), BAL (2), Plevra sıvısı (1)
Streptomisin+İzoniazid	3 (0.8)	Balgam (2), BAL (1)
Streptomisin+ Etambutol	1 (0.3)	Balgam (2)
Etambutol+Rifampisin	1 (0.3)	Balgam (2)
Etambutol+Rifampisin+İzoniazid	5 (1.3)	Balgam (4), BAL (1)
Streptomisin+Etambutol+ Rifampisin+İzoniazid	1 (0.3)	Balgam (1)
ÇİD	8 (2.1)	Balgam (7), BAL (1)
Toplam	53 (14)	Balgam (52), BAL (10), Plevra sıvısı (2), Pü (2), İdrar (1)

ÇİD: Çocuk ilaç direnci

Tablo 1. TB şüpheli vakalardan laboratuvara gelen örneklerin sayı ve oran dağılımı

Materyalin cinsi	Örnek sayısı n (%)	Pozitif örnek (%)
Balgam	2628 (38.6)	244 (9.3)*
Bronkoalveolar lavaj	1008 (14.8)	63 (6.3)*
Plevral sıvı	927 (13.6)	17 (1.8)
Açlık mide suyu	181 (2.7)	2 (1.1)
Trakeal aspirat	29 (0.4)	1 (3.5)
Pü/Apse	538 (7.9)	23 (4.3)
BOS	537 (7.9)	4 (0.7)
İdrar	484 (7.1)	10 (2.1)
Steril vücut sıvısı	357 (5.2)	9 (2.5)
Biyopsi materyali	92 (1.4)	17 (18.5)*
CAPD sıvısı	33 (0.5)	0 (0)
Toplam	6814 (100)	390 (5.7)

* $p<0.05$

leks olarak tanımlanmıştır. Birinci kuşak antitüberküloz ilaçlara dirençli suş sayı ve oranları Tablo 3’de verilmiştir. Direnç oranları; tekli düzeyde ETB, INH, SM, RIF için sırasıyla %3.2 (n=12), %2.9 (n=11), %2.1 (n=8), %0.5 (n=2) olarak tespit edilmiştir. En azından rifampisin ve izoniazide dirençli suşları tanımlayan çoklu ilaç direnci 8 suşa (%2.1) saptanmıştır. Rifampisinin tek başına veya diğer ilaçlarla kombine direncine 11 suşa (%2.9) rastlanmıştır. Aynı şekilde bakıldığında INH direncinin 29 suşa (%7.8), etambutol direncinin 26 suşa (%7), streptomisin direncinin ise 13 suşa (%3.5) görüldüğü tespit edilmiştir. Bir, iki, üç veya dört ilaça dirençli 53/373 (%14) suş saptanmıştır.

TARTIŞMA

Mikobakteriyoloji laboratuvarı hizmetlerinin kaliteli ve iyi organize edilmiş olması antimikobakteriyel tedavinin olabildiğince erken uygulanarak aktif tüberküloz olgularının çevreye basili bulaştırma riskinin en aza indirilmesinde önemli rol oynar [12].

Laboratuvarımıza gönderilen örneklerin %5.7’sinde kullanılan yöntemlerden en azından birisiyle pozitiflik saptanmıştır. Ülkemizde yapılan kültür esaslı çalışmalarda bu oran %5.8-6.1 arasında değişmektedir [13,14].

Genel olarak bakıldığı zaman TB tanısı için laboratuvara sıklıkla gönderilen örnekler balgam başta olmak üzere, bronkoalveolar lavaj ve gastrik aspirattır [15-17]. Çalışmamızda balgam ve BAL, örneklerin yarısından fazlasını (%53.4) oluşturmaktadır. Ülkemizde görülen tüberküloz olgularının %65.6’sı akciğer kaynaklı tüberkülozdur. Akciğer dışı olguların %37’si plevra tutulumu, %32.2’si ise lenf bezi tutulumu ile karşımıza çıkmaktadır [18,19]. Çalışmamızda plevra sıvısı tüm örneklerin %13.6’sını oluşturan üçüncü sırada yer

alan en sık örnektir. Ancak bu örneklerin %1.8’inde pozitiflik saptanmıştır. Çalışmamızda örneklere bakıldığı zaman; biyopsi materyallerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0.05$) yüksek oranda pozitiflik (17/92) (%18.5) saptandığı görülmüştür. Laboratuvara gönderilen 33 (%0.5) CAPD sıvısının hiçbirinde üreme saptanmamıştır. BOS (4/537) (%0.7) örneklerinde de pozitiflik oranı çok düşüktür. Ancak farklı örneklerin aynı hastalara ait olmaması, pozitiflik oranlarını karşılaştırmada güçlük getirmekte ve istatistiksel değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

Tüberkülozun tanısında kültür yöntemi altın standarttır. Kültür yöntemi için uygun örnek alınması, örneğin uygun bir şekilde nakli, uygun ekimi ve değerlendirilmesi mikroorganizmanın tespit edilme şansını arttıracaktır [16]. Balgam örneğinde mililitrede basil sayısının 5000-10000 arasında olması, özellikle hastalığın başlangıç aşamasında bakterinin mikroskopi ile tespit edilme şansını azaltmaktadır. Yeni DNA tekniklerine rağmen düşük basil sayısı varlığında kültür yöntemi, bakteri izolasyon ihtimalini arttırmakta olup, kültür tanıda hala en yaygın kullanılan yöntemi oluşturmaktadır. Kültür yöntemi aynı zamanda, bakterinin *M. tuberculosis* kompleks ve *M. tuberculosis* kompleks dışı olarak tanımlanabilme imkanını da vermektedir [17]. Diğer kültür yöntemlerine göre altın standart olarak değerlendirilen otomatize radyometrik kültür yöntemi olan BACTEC, bakterinin izolasyon süresini konvansiyonel yöntemlere göre daha da kısaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada *M. tuberculosis* kompleks izolasyon oranları BACTEC 460TB ile %97.1 iken, L-J’de %67.6 olarak tespit edilmiştir [20]. Laboratuvarımıza gönderilen 6814 örnekte ARB, L-J ve BACTEC 460TB otomatize cihaz ile pozitiflik oranları sırasıyla %3, %4.6 ve %5.4 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ARB

Tablo 4. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda ve çalışmamızdaki antitüberküloz ilaçlara yüzde direnç oranları

Çalışma, Yıl (örnek sayısı)	Tekli ilaç direnci yüzdesi				İkili ilaç direnci yüzdesi							Üçlü ve daha fazla ilaç direnci yüzdesi			
	INH	R	E	S	E+INH	S+INH	INH+P	R+INH	S+E	E+R	R+S	E+R+INH	S+E+R+INH	INH+R+S	INH+E+S
Korkmaz G, 2002-2003 [23] (104)	25	10.6	2.9	18.3	2.9			1.9			1	2.9			1
Baylan O, 2002 [13] (63)	7.9			1.6		1.6							1.6		
Orhan G, 1998-2001 [24] (82)	13.9	3	3.5	2	2	1		4		1	3	1		5	1.5
Dündar D, 2007 [25] (87)	11		5	6	3	7		3	1					1	1
Dündar D, 2008 [25] (70)	13		1	3		1		1		1				3	
Karadağ A, 2004 [26] (50)	8		2			2	2	2						2	
Tansel Ö, 1999-2001 [27] (134)	9	4.5	1.5	2.2											
Sezer O, 2012 [28] (257)	15.2	5.8	6.6	2.7	0.8	0.4						1.6	1.9		
Uçar E, 2010 [10] (1091)	12.3	10.1	6	9.6											
Saygan MB, 2007 [29] (505)	13.3	13.3	3.4	9.1											
Bengisun JS, 2000 [30] (3319)	10.5	6.9		7											
Öztürk CE, 2005 [11] (62)	11.3	4.8	0	11.3											
Çalışmamız, 2005-2010 (373)	2.9	0.5	3.2	2.1	1.9	0.8		0.5	0.3	0.3	1.3	0.3			

pozitiflik oranları %2-8.1 arasında değişmekte olup kültür pozitiflik oranları %4.6-12 arasında bildirilmektedir. Bizim verilerimizde ARB pozitifliği düşük olmasına rağmen ülkemiz verileriyle uyumludur [18,19,21]. Floresan boyalarla yapılan incelemelerde basil yakalama oranı artmaktadır. Çalışmamızda floresan boyama yönteminin kullanıldığı hastalarda (EZN ile doğrulanmıştır) pozitiflik oranı %52.2'dir. EZN boyama yöntemiyle pozitiflik oranı ise %49.7'dir. Floresan mikroskopunda incelenen örnek sayısı yetersiz olduğu için iki yöntem arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Çocuk ilaç direnci tüberküloz olgularının global epidemiyolojisinde; yeni tüberküloz vakalarında herhangi bir ilaca karşı direnç oranı %0-56 iken, daha önceden tedavi alan olgularda bu oran %0-86 aralığındadır ve tedavi alan olgularda dirençli suş oranları daha yüksektir [22]. Çalışmamızda herhangi bir ilaca dirençli suş oranı 53/373'dür (%14). Bu oran Sağlık Bakanlığı verileri ile uyumludur (%16) [18]. En yüksek direnç oranı ise İNH'da (%7.4) saptanmıştır. Bu ilacın tedavi ve profilakside birinci tercih olması nedeni ile beklenen bir bulgudur. Türkiye'de yapılan bazı çalışmalara ait ilaç direnç oranları Tablo 4'de verilmiştir. Çalışmamızda direnç oranları sayılar düşük olduğu için yıllara göre ayrılmamıştır. Toplu olarak bakıldığında verilerimize göre ÇİD oranı %2.1 olarak bulunmuştur [23-30]. Çalışmamızdaki direnç oranları biraz daha düşük olmasına karşılık ülkemizde yapılan çalışmalara yakındır. Çalışmamızda dikkat çekici bir nokta ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre (%0.9) çalışmamızdaki etambutol direncinin daha yüksek (%3.2) oranda olmasıdır. Ancak ülkemizde yapılan diğer çalışmalara bakıldığında bizim oranımız bu oranlara yakındır (Tablo 4). Oluşan farklılıkların hasta popülasyonuna bağlı olduğu, tedavi alan ve almayan hastaların çalışmalarda birlikte değerlendirilmesi nedeniyle olduğu görüşündeyiz. Direnç tespit edilen suşların izole edildiği materyaller arasında farklılık olmadığı ve örneklerin %94'ünün solunum sistemine ait olduğu görülmüştür. Çalışmamıza dahil olan hastaların daha önceki tedavi durumları ile ilgili bilgilere ulaşamadığımız için bu konuda değerlendirme yapılamamıştır.

Tüberküloz tanı ve tedavisinde mikrobiyoloji laboratuvarının önemi büyüktür. Laboratuvarların uygulayacağı yöntemin ve örnek kalitesinin önemi yüksektir. Doğru tanı ve tedavi için klinik ve laboratuvar dalları işbirliği içinde çalışmalıdır. TB şüphesi olan olgularda, vakaların antimikobakteriyel duyarlılık durumu sonuçlanıncaya kadar geçen sürede başlanacak olan ampirik tedavide direnç oranlarını bilmek tedavi seçiminde önemlidir. Çalışmamızın ÇİD oranlarının yüksek olmadığının gösterilmesi yüz güldürücüdür. Buna karşılık tüm izolatlarda en az bir antitüberküloz ilaca direnç oranı %14'dür. Bu da direnç takibinin tedavi açısından önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Daniel TM. Historical review the history of tuberculosis. *Respir Med* 2006;100:1862-70. [CrossRef]

2. CDC MMWR Weekly <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5511a2.htm> March 2006;55:301-5.
3. World Health Organization, Global Tuberculosis Control: WHO Report, WHO, Geneva 2011.
4. Bozkurt H. Türkiye'de Verem Savaşı 2011 Raporu.
5. Steingart KR, Henry M, Vivienne N, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006;6:664-74. [CrossRef]
6. Kıyan M. Mycobacteriaceae. Ustaçelebi Ş, editör. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. Baskı. Ankara : Güneş Kitabevi, 1999: 419-61.
7. Pfyffer GE. Çeviri: Albay A. Mycobacterium: Genel Özellikleri, Laboratuvar Tanısı ve Boyama İşlemleri, Jorgensen JH (ed). Çeviri Editörü: Başustaoglu A, editör. Manual of Clinical Microbiology 9.Baskı Ankara: Atlas Kitabevi, 2009:543-772.
8. Öz Y, Aslan M, Akşit F, ve ark. Mycobacterium tuberculosis kompleks izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2012;26:20-4.
9. Bilgin S, Unsal M, Cebi HH, Akgüneş A. Resistance for anti-tuberculosis drugs in central Black Sea region of Turkey. *Pol J Microbiol* 2010;59:125-8.
10. Uçar E, Kılıç A, Ceyhan I, et al. Resistance rates to major anti-tuberculosis drugs in Mycobacterium tuberculosis strains isolated from seven different regions of Turkey in 2003-2006 period. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:11-9.
11. Ozturk CE, Balbay OA, Kaya D, et al. The resistance to major antituberculosis drugs of Mycobacterium tuberculosis strains Isolated from the respiratory system specimen of tuberculosis patients in Düzce, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:47-9.
12. Kocagöz T. Mycobacterium türlerinin genel özellikleri, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editör. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:2277-310.
13. Baylan O, Kısa Ö, Albay A, Doğanç L. Mikobakteriyoloji Laboratuvarımızda 2002 Yılında Tüberküloz Olgularından İzole Edilen Mycobacterium tuberculosis Kompleks (MTC) Suşları ve Antitüberküloz İlaç Duyarlılık Sonuçları. *Gulhane Med J* 2003;45:256-62.
14. Piersimoni M, Scarparo C, Cichero P, et al. Multicenter Evaluation of The MB-Redox Medium Compared With Radiometric BACTEC System, Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) and Lowenstein-Jensen Medium For Detection and Recovery of Acid-fast Bacilli. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:293-9. [CrossRef]
15. Urbanczik R. Laboratory tests focusing on sputum. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1087-93.
16. Amdekar YK. How to Optimize Current (Available) Diagnostic Tests. *Indian J Pediatr* 2011;78:340-4. [CrossRef]
17. Roggenkamp A, Hornef MV, Masch A, et al. Comparison of MB/BacT and BACTEC 460 TB Systems for Recovery of Mycobacteria in a Routine Diagnostic Laboratory. *J Clin Microbiol* 1999;37:3711-2.
18. Bozkurt H. Türkiye'de Verem Savaşı 2010 Raporu.
19. Okutan O. Yetişkin Çağda Akciğer Tüberkülozu: 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun.
20. Harvell JD, Hadley WK, Valerie L. Increased sensitivity of the BACTEC 460 Mycobacterial radiometric broth culture system does not decrease the number of respiratory specimens required for a definitive diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2000;38:3608-11.
21. Başkesen T, Sürücüoğlu S, Özkütük N, Ecemiş T. Comparison of Löwenstein Jensen Medium and BACTEC 460TB culture system for diagnosis of tuberculosis. *Türkiye Klinikleri J Medical Sciences* 2010;30:1469-75. [CrossRef]
22. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006;61:158-61. [CrossRef]
23. Korkmaz G, Balcı I, Bayram A, Karşılıgil T. Mycobacterium kompleks kökenlerinin birinci seçenek antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının saptanmasında BACTEC ve Agar proporsiyon yöntemlerinin karşılaştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2006;20:7-14.

24. Orhan G, Zer Y, Balcı İ, ve ark. Mikobakteriyoloji laboratuvarında incelenen örneklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32:225-9.
25. DüNDAR D, Tamer GS. Mycobacterium tuberculosis Kompleksi İzolatlarının Primer Antitüberküloz İlaçlara Direnç Oranları. *KLİMİK Dergisi* 2009;22:52-4.
26. Karadağ A, Tokaç M, Güvenli A, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen tüberküloz basili kompleksinin major antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *ANKEM Derg* 2004;18:189-92.
27. Tansel Ö, Yüksel P, Kuloğlu F, Akata F. Mycobacterium tuberculosis suşlarının antiitüberküloz ilaçlara direnci: Trakya Üniversitesi Hastanesinin iki yıllık sonuçları. *İnfeksiyon Dergisi* 2003;17:23-6.
28. Sezer O, Çiftçi F, Kutlu A, ve ark. Yeni olgu, genç erişkin, tüberkülozlu erkek hastalarda ilaç direnç oranları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32:139-45. [\[CrossRef\]](#)
29. Saygan MB, Ocak F, Cesur S, et al. Susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis strains collected from regional tuberculosis laboratories to major antituberculosis drugs. *Mikrobiyol Bul* 2007;41:403-9.
30. Bengisun JS, Kamak D, Palabıyıkoglu I, Saygun N. Mycobacterium tuberculosis drug resistance in Turkey, 1976-97. *Scand J Infect Dis* 2000;32:507-10. [\[CrossRef\]](#)