

Laboratuvar gözüyle beş yıllık tüberküloz deneyimi

Five-year experience of tuberculosis through the eyes of the laboratory

Pınar Sağıroğlu, Mustafa Altay Atalay, Ayşe Nedret Koç, Hüseyin Kılıç

Gönderilme tarihi:12.10.2020

Kabul tarihi:21.12.2020

Öz

Giriş: Tüberküloz (TB), geçmişten günümüze önemini yitirmeyen küresel bir sağlık problemidir. TB ile mücadelede laboratuvar verilerinin takibi, değerlendirilmesi ciddi bir öneme sahiptir. Bu çalışmada son beş yılda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Mikobakteriyoloji Laboratuvarlarından elde edilen sonuçlar ve klinik yansımalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen 16739 klinik örneğin tamamında, EZN boyama yöntemi, BACTEC MGIT 960 Kültür (Becton Dickinson, ABD) sistemiyle, Löwenstein-Jensen katı (RTA, Türkiye) besiyeri ve 2981 örnekte ise gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile mikobakteri varlığı araştırılmıştır. Ocak 2015-Mart 2019 yılları arasında Gene Xpert MTB/RIF (Cepheid, ABD) ve Mart 2019-Aralık 2019 arasında ise BD MAX MTB (Becton Dickinson, ABD) RT-PCR testleri kullanılmıştır. Kökenlerin tanımlanmasında BD MGIT TBc ID (Becton Dickinson, ABD) testi kullanılmış ve MTC kökenlerinin primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılık testleri MGIT 960 ile yapılmıştır.

Bulgular: Her biri farklı hastalara ait olan klinik örneklerden 195 (%81,58) Mycobacterium tuberculosis kompleks (MTC) ve 44 (%18,41) Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) olmak üzere 239 mikobakteri izole edilmiştir. Hastaların 15'nin örneklerinde kültür yöntemleri ile mikobakteri üretilmemesine karşın polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile mikobakteri saptanmıştır. Kültür yöntemleriyle ve PCR ile toplam 254 hastanın örneğinde mikobakteri tespit edilmiştir. Ancak bu hastalardan 234'ü (%92,12) (210 MTC, 24 TDM) klinik olarak TB kabul edilip, antitüberküloz ilaçlar ile tedavi edilmiştir. Tüberküloz tanısında kullanılan mikrobiyolojik yöntemlerin klinik tanı ile uyumları değerlendirildiğinde en yüksek test performansına PCR testleri sahipken en düşük performansa da EZN boyama yönteminin sahip olduğu saptanmıştır. MGIT sistemiyle ortalama 19,65±9,91 günde, LJ besiyerinde ise ortalama 41,13±13,69 günde üreme saptanmıştır. MTC saptanan 195 kökenin 166'sının (%85,12) test edilen ilaçların tamamına hassas olduğu tespit edilmiştir. Dirençli kökenlerin 21'inde tek ilaca, 6'sında iki ilaca ve 2'sinde ise üç ilaca direnç saptanmıştır. Kökenlerin izoniyazid, rifampisin, etambutol ve streptomisine karşı direnç oranlarının sırasıyla %7,18, %2,05, %5,64 ve %5,13 olduğu bulunmuştur. TB kabul edilen hastaların %53,42'sinin erkek (n=125), %46,58'sinin kadın (n=109), ve %6,41'inin (n=15) 0-14 yaş grubunda çocuk olduğu tespit edilmiştir. Tüm TB vakaları içinde 16'sının (%6,84) Türkiye dışında doğduğu, bunlarında %62,5'nin Suriyeli mülteciler olduğu saptanmıştır. Vakalarının %57,26'sı (n=134) Akciğer, %42,47'sini (n=100) Akciğer dışı TB oluşturmaktadır. Yirmi hastanın (%8,55) önceden TB tedavisi görmüş eski hastalar olduğu ve bir hastanın ise HIV pozitif olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %77,7'sinde (n=182) TB'ye kronik bir hastalığın eşlik ettiği ve bu hastalıklar içinde ise %23,9 (n=56) oran ile hipertansiyonun ilk sırada olduğu belirlenmiştir. TB vakalarının 16'sının (%6,83) tüberküloza bağlı olarak hayatını kaybettiği belirlenmiştir. Çalışmamız verileri değerlendirildiğinde TB vakalarının en çok Ağustos ayında, en az ise Aralık ayında izole edildiği belirlenmiştir.

Sonuç: TB tanı ve tedavisinde laboratuvar ve klinik iş birliğinin çok önemli olduğuna ve merkezlerin kendi verilerinin takibini yapmasının, ülkemiz epidemiyolojik verilerine ve TB ile mücadeleye katkı sağlayacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, MGIT, LJ, direnç, PCR.

Sağıroğlu P, Atalay MA, Koç AN, Kılıç H. Laboratuvar gözüyle beş yıllık tüberküloz deneyimi. Pam Tıp Derg 2021;14:584-596.

Abstract

Purpose: Tuberculosis (TB) is a global health problem that has not lost its importance from past to present. The follow-up and evaluation of the laboratory data have a critical importance in the fight against TB. This study aims to evaluate the results and clinical reflections obtained from Erciyes University Medical Faculty Hospitals Mycobacteriology Laboratories in the last five years.

Pınar Sağıroğlu, Dr. Öğr. Üye. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, e-posta: drpinarsa@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-6742-0200>) (Sorumlu Yazar)

Mustafa Altay Atalay, Prof. Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, e-posta: altayatay@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-4169-0637>)

Ayşe Nedret Koç, Prof. Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, e-posta: anedret@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-1736-9707>)

Hüseyin Kılıç, Prof. Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, e-posta: huseyin@erciyes.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0003-4885-4112>)

Materials and methods: Between January 2015-December 2019, 16739 clinical specimens were investigated with the EZN staining method, BACTEC MGIT 960 Culture system, and Lowenstein-Jensen (LJ) solid media. Besides, 2981 specimen was investigated with real time polymerase chain reaction (RT-PCR) for the presence of mycobacteria. Gene Xpert MTB/RIF test was used between January 2015-March 2019, BDMAX MTB test used March 2019-December 2019. BD MGIT TBc ID test was used to identify strains, and sensitivity tests of MTC strains to primary antituberculosis drugs were performed with MGIT 960.

Results: Total 239 mycobacteria, 195 (81.59%) MTC and 44 (18.41%) non-tuberculosis mycobacterium (TDM) were isolated from different patients' clinical specimens. Also, mycobacteria were detected in 15 patients specimens only by PCR. In the laboratory, mycobacterium detected in 254 patients specimens but, 234 of these (92.12%) (210 MTC, 24 TDM) were accepted as TB and treated with antituberculosis drugs. When we evaluated the compatibility of microbiological methods with clinical diagnosis, we found RT-PCR tests had the highest test performance, while EZN staining had the lowest performance. MGIT system detected mycobacterial growth on average 19.65±9.91 days, and LJ medium was on 41.13±13.69 days. 166 (85.12%) of MTC isolates were susceptible to all the drugs tested. 21 (72.4%) isolates had one-drug, six isolates had (20.6%) two-drugs, and two isolates (6.89%) had three-drugs resistance. The resistance rates of the strains to isoniazid, rifampicin, ethambutol, and streptomycin were 7.18%, 2.05%, 5.64%, and 5.13%, respectively. 53.42% of TB patients were male (n=125), 46.58% were female (n=109), and 6.41% (n=15) were children (0-14 age group). In all TB cases, 16 (6.84%) were born outside of Turkey and 62.5% of them were Syrian refugees. 57.26% (n=134) of the TB cases are pulmonary and 42.47% (n=100) were extrapulmonary. Twenty patients (8.55%) were former patients who received TB treatment previously. One patient was HIV positive. 77.7% (n=182) of the patients were accompanied by a chronic disease and hypertension was the first among these diseases with a rate of 23.9% (n=56). 6.83% (n=16) TB cases were died. TB cases mostly isolated in August and at least in December.

Conclusion: Laboratory and clinical cooperation is very important in the diagnosis and treatment of TB. Monitoring of the data of the centers will contribute to the epidemiological data of our country and the fight against TB.

Key words: Tuberculosis, MGIT, LJ, resistance, PCR.

Sağiroğlu P, Atalay MA, Koc AN, Kilic H. Five-year experience of tuberculosis through the eyes of the laboratory. Pam Med J 2021;14:584-596.

Giriş

Robert Koch'un hastalık etkenini keşfinden bu yana yaklaşık bir buçuk asır geçmesine rağmen Tüberküloz (TB) hastalığı geçmişte olduğu gibi günümüzde de küresel bir halk sağlığı problemi olarak kalmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 Küresel Tüberküloz raporuna göre dünyada 10 milyon insanın TB (5,7 milyon erkek, 3,2 milyon kadın ve 1,1 milyon çocuk) ile enfekte olduğu ve bunların 1,5 milyonunun TB'ye bağlı olarak hayatını kaybettiği bildirilmiştir [1]. Dünya üzerindeki en ölümcül 10 hastalıktan biri olan TB vakalarının neredeyse %90'ını Hindistan, Çin, Endonezya, Filipinler, Pakistan, Nijerya, Bangladeş ve Güney Afrika başta olmak üzere 30 ülkede görülmektedir. DSÖ bölgeleri açısından bakıldığında vakaların %44 Güney Doğu Asya'da, %24'ü Batı Pasifikte, %8'si Orta Doğu'da, %3'ü Amerika ve %3'se Avrupa bölgesinde yer almaktadır [1]. Türkiye DSÖ bölgeleri açısından Avrupa ülkeleri arasında yer almaktadır. DSÖ 2019 küresel raporunda da yer alan ve T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi

Başkanlığı tarafından yayınlanan 2018 verileri incelendiğinde ülkemizde 11,786 TB vakası olduğu bunların 10,978'in yeni vaka olduğu ve 70 hastanın da HIV taşıyıcısı olduğu bildirilmiştir [2]. TB ile mücadelede ülke hatta bölge verilerinin titizlikle takibi, değerlendirilmesi ve sunumu ciddi bir öneme sahiptir. Bu çalışmada son beş yılda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Mikobakteriyoloji Laboratuvarları'ndan elde edilen sonuçlar ve klinik yansımalarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 16739 klinik örnekte, Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyama yöntemi ile aside dirençli basil (ARB) aranmıştır. Bu örneklerin eş zamanlı olarak BACTEC MGIT 960 Kültür (Becton Dickinson, ABD) sistemiyle ve Löwenstein-Jensen (LJ) katı (RTA, Türkiye) besiyerinde mikobakteri kültürleri yapılmıştır. Ayrıca 2981 örnekte ise moleküler yöntemler (RT-PCR) ile mikobakteri varlığı araştırılmıştır. Ocak 2015-Mart 2019

yılları arasında 2485 örnek Gene Xpert MTB/RIF (Cepheid, ABD) ve Mart 2019-Aralık 2019 arasında ise 496 örnek BDMAX MTB (Becton Dickinson, ABD) RT-PCR testleri kullanılmıştır.

Beyin omurilik sıvısı hariç bütün klinik örnekler homojenizasyon dekontaminasyon ve konsantrasyon işlemlerinden geçirildikten sonra LJ katı ve MGIT sıvı besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Sıvı kültürler cihazda 42 gün, katı kültürler ise 60 gün takip edilmiştir. İzole edilen suşların identifikasyonunda MPT64 proteinini saptayan BD MGIT TBc ID Testi (Becton Dickinson, ABD) kullanılmıştır. TBc ID test sonucu pozitif çıkan suşlar *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTC) olarak, test sonucu negatif çıkanlar ise Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) olarak tanımlanmışlardır. MTC kökenlerinin primer ilaçlara (izoniazid, rifampisin, streptomisin ve etambutol) karşı antibiyotik duyarlılık testleri MGIT 960 (Becton Dickinson, USA) yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Her hasta için birden fazla gönderilen klinik örnekler arasında sadece tek örnekten izole edilen köken çalışmaya dâhil edilmiştir. Tüberküloz basili izole edilen hastalara ait demografik ve klinik bilgiler Hastane Bilgi Yönetim Sistemi kayıtlarından, Mikobakteriyoloji Laboratuvarı verileri ise Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi kayıtları ve laboratuvar protokol defterlerinden alınmıştır.

Mikrobiyolojik testlerin performansının değerlendirilmesinde duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerleri kullanılmıştır. Bu değerler mikobakteri tespit edilen hastaların klinik olarak TB kabul edilip tedavi edilmeleriyle karşılaştırılarak hesaplanmıştır. İki grup arası ortalamaların farklılığı t testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizler SPSS version 23.0 (IBM, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na gönderilen her biri farklı hastalara ait olan klinik örneklerden 195 (%81,59) MTC ve 44 (%18,41) TDM olmak üzere 239 mikobakteri izole edilmiştir. Bu üremelerinin 226'sı (%94,5) MGIT 960 sistemi ile saptanabilmişken, 13 köken (%5,43) sadece

LJ katı besiyerinden üretilebilmiştir. Buna karşın 239 izolatin 133'ü (%55,6) LJ besiyerinde üretilmişken, 106'sı (%44,3) üretilmemiştir. MGIT sistemiyle ortalama $19,65 \pm 9,91$ günde (MTC $19,88$ gün, TDM $18,52$ gün), LJ besiyerinde ise ortalama $41,13 \pm 13,69$ günde (MTC $40,6$ gün, TDM 45 gün) üreme saptanmıştır.

Ayrıca çalışmamızda MGIT ve LJ besiyerinde üreme zamanları mikroskopik inceleme 'de ARB görülüp görülmemesi, örneklerin akciğer (AC) ve akciğer dışı olması, yeni ya da eski vaka olması, ilaçlara dirençli ya da hassas olmaları ve MTC ya da TDM olmalarına göre değerlendirilmiştir. MGIT sisteminde tespit edilen üreme zamanları değerlendirildiğinde MTC için ARB görülen örnekler (ortalama $16,12 \pm 8,2$) ile ARB görülmeyenler ($22,33 \pm 10,7$) arasında ($p=0,03$) ve akciğer ($18,14 \pm 10,12$) ve akciğer dışı ($22,34 \pm 9,4$) örnekler arasında ($p=0,05$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 1).

TB'nin mevsimsel dağılımına bakıldığında yaz aylarında artış göstererek Ağustos ayında pik yaptığı buna karşın ise kış aylarında düşüşe geçerek Aralık ayında dip yaptığı gözlemlenmiştir (Şekil 1).

Kültür yöntemleriyle mikobakteri izole edilen 47 örneğin 43 (%91,48)'ünde PCR testleri ile doğru olarak mikobakteri saptanmıştır. Dört yanlış PCR sonucunun ikisi sistemlerin valide olduğu bronkoalveolar lavaj (BAL) örneğinde iken iki örnek ise sistemlerin validasyonu olmayan apse ve plevral sıvı örneklerindedir. Son beş yıllık dönemde Mikobakteriyoloji Laboratuvarımıza gönderilen 15 hasta örneğinde ise MGIT sıvı ve LJ katı besiyerlerinde mikobakteri üretilmemesine karşılık PCR sistemlerinde MTC saptanmıştır. Bu hastaların klinik kayıtları incelendiğinde, hastaların TB kabul edilip tedavi gördüğü anlaşılmıştır. Dolayısıyla PCR testleri ve kültür yöntemlerinde tespit edilen toplam mikobakteri sayımız 254'dür. Ancak mikrobiyolojik olarak mikobakteri saptanan 254 hastadan, 234'ü (210 MTC olgusunun tamamı, 44 TDM'nin ise 24'ü) klinik olarak TB kabul edilip, antitüberküloz ilaçlar ile tedavi edilmiştir.

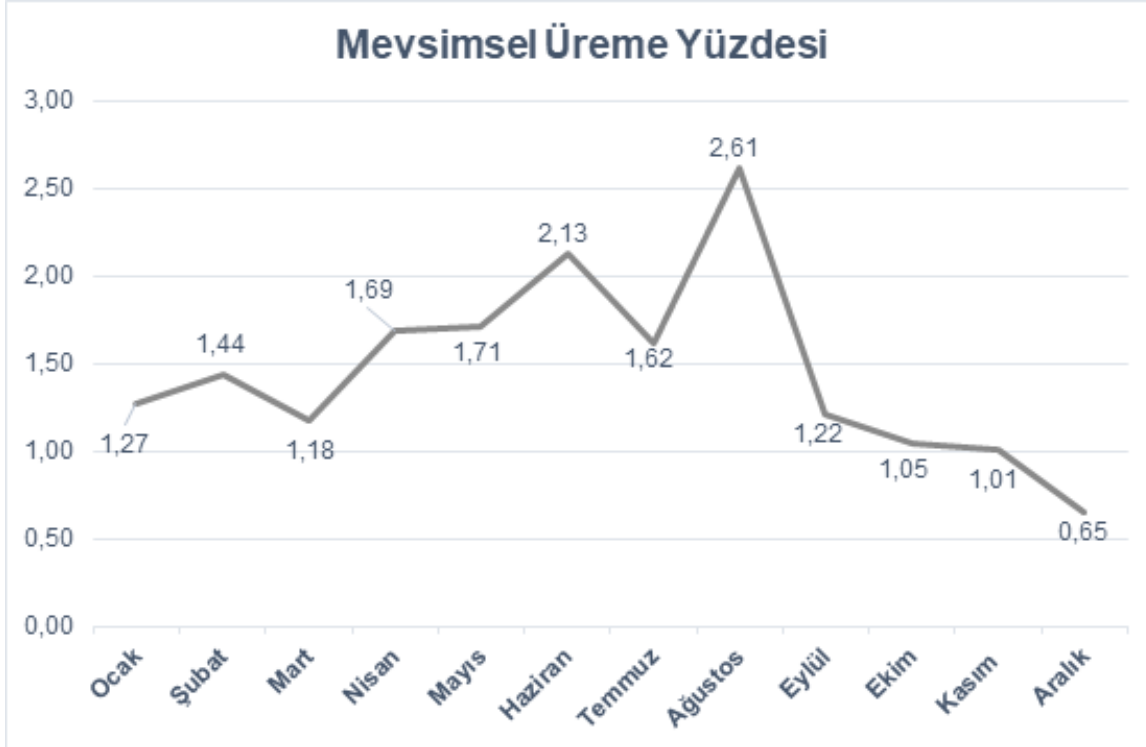
Tablo 1. Kültür sistemlerinde üreme zamanları

	MGIT						LJ					
	MTC			TDM			MTC			TDM		
	Min-Maks (gün)	Ortalama (gün)	Min-Maks (gün)	Ortalama (gün)	Min-Maks (gün)	Ortalama (gün)	Min-Maks (gün)	Ortalama (gün)	Min-Maks (gün)	Ortalama (gün)	Min-Maks (gün)	Ortalama (gün)
ARB(+)	(3-42)	16,12±8,74	(4-26)	12,36±6,32	(15-59)	40,14±14,13	(21-60)	40,50±16,34	(15-59)	40,14±14,13	(21-60)	40,50±16,34
ARB(-)	(6-42)	22,33±10,07	(8-42)	21,03±9,37	(12-60)	40,89±13,71	(25-54)	46,00±11,89	(12-60)	40,89±13,71	(25-54)	46,00±11,89
AC dışı TB	(3-42)	22,34±9,40	(8-27)	15,75±6,19	(16-60)	41,31±12,03	(36-54)	45,00±12,72	(16-60)	41,31±12,03	(36-54)	45,00±12,72
AC TB	(5-42)	18,14±10,12	(4-42)	19,80±11,19	(12-60)	40,02±15,02	(21-60)	43,14±14,53	(12-60)	40,02±15,02	(21-60)	43,14±14,53
Eski TB	(7-36)	19,25±9,44	(7-14)	11,60±4,04	(42-58)	51,00±6,81	Üretilmemiş		(42-58)	51,00±6,81	Üretilmemiş	
Yeni TB	(3-42)	19,94±10,09	(4-42)	19,11±9,52	(12-60)	39,59±13,93	(21-60)	43,55±13,38	(12-60)	39,59±13,93	(21-60)	43,55±13,38

AC: Akciğer, ARB (+): Aside dirençli basil pozitif, ARB (-): Aside dirençli basil negatif.

MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube, MTC: Mycobacterium tuberculosis kompleksi,

Max: Maksimum, Min: Minimum, LJ: Löwenstein Jensen, TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri, TB: Tüberküloz



Şekil 1. Tüberkülozun mevsimsel üreme yüzdesi

TB kabul edilen hastaların temel demografik özellikleri incelendiğinde %53,42'sinin erkek (n=125), %46,58'sinin kadın (n=109), yaş ortalamalarının 50 ve %6,41'inin (n=15) 0-14 yaş grubunda çocuk olduğu saptanmıştır. Olguların doğduğu ülkeye göre dağılımına bakıldığında 16 hastanın (%6,84) Türkiye dışında doğduğu bunlarında %62,5'nin Suriye doğumlu mülteciler olduğu tespit edilmiştir. Örnek dağılımına bakıldığında %57,27'sinin (n=134) solunum yolu örnekleri, %42,73'nün (n=100) ise solunum yolu dışı örnekler olduğu saptanmıştır. Bunun yanında üremelerin %65,72'sinin polikliniklerden, %25,62'nin servislerden ve %8,66'sinin yoğun bakım ünitelerinden geldiği saptanmıştır. TB olduğu kabul edilen 234 hastanın 20'sinin (%8,55) önceden antitüberküloz tedavisi görmüş eski hastalar olduğu saptanmıştır (Tablo 2). Sadece bir hastanın HIV pozitif olduğu tespit edilmiştir. TB olgularının altta yatan hastalıkları incelendiğinde hastaların %23,9'nun (n=56) hipertansiyon, %17,5'nin (n=41) AC hastalıklarına (KOA, Astım, Sarkoidoz), %16,5'nun (n=39) onkolojik malignite, %12,8'nin (n=30) kalp hastalıklarına, %11,9'nun (n=28) diyabetes mellitus (DM), %9,8'nin (n=23) kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastası olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık TB vakaların %22,2'sinde (n=52) ise altta yatan

herhangi bir kronik hastalık saptanmazken, %2,9'unda (n=7) aile içi bulaş tespit edilmiştir (Tablo 3).

TB vakalarının 16'sı tüberküloza bağlı (14'ü MTC ve 2'si TDM) hayatını kaybetmiştir. Ölen hastaların üçünden izole edilen MTC'nin ilaç direnci olduğu saptanmıştır. Ölen vakaların %62,5 (n=10) yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olduğu ve hastaların sadece birinin prematür ve immün yetmezliği olan bebek olduğu kalan hastaların erişkin yaşta (yaş ortalamaları 70) altta yatan ciddi kronik hastalıkları olan bireyler oldukları belirlenmiştir. Yıllar içindeki TB vakalarının değişimi ve mortalite oranları Tablo 4'de verilmiştir.

Tüberküloz tanısında kullanılan mikrobiyolojik yöntemlerin klinik tanı ile uyumları değerlendirildiğinde yöntemlerin performanslarının kökenin MTC ya da TDM olmasına göre farklılık gösterdiği görülmüştür. Klinik korelasyon açısından en yüksek test performansına PCR testleri sahiptir. En düşük performansa sahip olan EZN boyama yöntemi ile 145 (%61,96) mikobakteri saptanan örnekte aside dirençli basil saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 2. TB olgularının temel özellikleri

		Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	125	53,42
	Kadın	109	46,58
Yaş	0-14	15	6,41
	16-64	138	58,97
	≥65	81	34,62
Doğduğu Ülke	Türkiye	218	93,16
	Türkiye Dışı	16	6,84
Olgu Tanımı	Yeni	214	91,45
	Önceden Tedavi Görmüş	20	8,55
Tutulmuş Yeri	Akciğer	134	57,26
	Akciğer Dışı	100	42,74
HIV	(+)	1	0,43
Mikobakteri Türü	MTC	210	89,74
	TDM	24	10,26

HIV: Human Immunodeficiency Virus, MTC: *Mycobacterium tuberculosis kompleks*,
 TB: Tüberküloz, TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri

Tablo 3. TB olgularının altta yatan kronik hastalıkları

Kronik Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
HT	56	23,93
Hastalık yok	52	22,22
Akciğer Hastalıkları	41	17,52
Onkolojik Hastalıklar	39	16,66
Kalp Hastalıkları	30	12,82
DM	28	11,96
KBY	23	9,82
Nörolojik Hastalıklar	4	1,70
Ailede TB	7	2,99
Steroid Kullanımı	3	1,28
DM+HT	20	8,54
KAH+HT	18	7,69
KAH+HT+DM	8	3,41

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı,
 KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, TB: Tüberküloz

Tablo 4. TB vaka sayıları ve ölüm oranlarının yıllar içindeki değişimi

	Toplam TB sayısı	Ölüm sayısı	Ölüm Oranı (%)
2015	58	5	8,62
2016	41	0	0
2017	51	3	5,88
2018	38	2	5,26
2019	46	6	13,04
Toplam	234	16	6,83

TB: Tüberküloz

Tablo 5. Mikrobiyolojik Tanıda kullanılan yöntemlerin performansları

Yöntem	Duyarlılık (%)		Özgüllük (%)		PTD (%)		NTD (%)		Doğruluk (%)	
	MTC	TDM	MTC	TDM	MTC	TDM	MTC	TDM	MTC	TDM
EZN	38	33,3	99	98,9	32,3	0,5	99,2	99,9	98,2	98,8
MGIT	89,5	87,5	100	99,8	100	55,2	99,8	99,9	99,8	99,8
LJ	55,7	50	100	99,8	100	37,5	99,4	99,9	99,4	99,8
RT-PZR	96,3	100	99,6	99,9	82,8	71,4	99,9	100	99,5	99,9

EZN: Erlich-Ziehl Neelsen, MTC: *Mycobacterium tuberculosis* kompleks,
 MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube, LJ: Löwenstein Jensen,
 NTD: Negatif tahmin değeri, PTD: Pozitif tahmin değeri,
 RT-PCR: Real time polimeraz zincir reaksiyonu

MTC bağlı TB olgularının 195'ine antibiyotik duyarlılık testleri çalışılmıştır. 166 (%85,12) köken test edilen dört antibiyotiğe (izoniazid, rifampisin, streptomisin ve etambutol) karşı hassas bulunmuştur. Buna karşın 29 (%14,87) kökende bir veya birden çok ilaca direnç tespit

edilmiştir. Dirençli kökenlerin 21'inde tek ilaca, 6'sında iki ilaca ve 2'sinde ise üç ilaca direnç saptanmıştır. Tüm MTC olgularından sadece biri ise çoklu ilaç dirençli (ÇİD) kabul edilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. MTC kökenlerinin ilaç duyarlılık sonuçları ve yıllara göre değişimi

	2015	2016	2017	2018	2019	Toplam	Yüzde
Toplam izolat sayısı	45	37	43	32	38	195	100,00
Tüm ilaçlara duyarlı izolat	32	30	38	30	36	166	85,13
Toplam dirençli izolat	13	7	5	2	2	29	14,87
INH	7	3	1	2	1	14	7,18
RİF	2	0	2	0	0	4	2,05
ETM	8	2	1	0	0	11	5,64
SM	4	4	1	0	1	10	5,13
Toplam tek ilaca direnç	7	5	5	2	2	21	10,77
INH+RIF (ÇİD)	1	0	0	0	0	1	0,51
Toplam ≥ 2 ilaca direnç	6	2	0	0	0	8	4,10

ÇİD: Çoklu ilaç direnci, ETM: Etambutol; INH: İzoniazid,
 MTC: *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, RIF: Rifampisin,
 SM: Streptomisin

Tartışma

Tüberküloz, özellikle az gelişmiş ve düşük gelire sahip ülkelerde karşımıza çıkmakta olan yüksek mortalite oranlarına sahip insanlık tarihinin en önemli enfeksiyon hastalıklarından biridir. Günümüzde TB'ye karşı DSÖ'nün önderliğinde küresel bir savaş yürütülmektedir. Bu amaçla dünya liderleri 2015 yılında bir araya gelerek "Tüberkülozu Bitirme Stratejisi" (End TB Stratejisi)'ni onaylamış ve 2035 yılında dünyayı TB'den kurtarmayı hedeflemişlerdir. DSÖ'nün Tüberkülozu Bitirme Stratejisine göre 2020 yılında TB vakalarında %20 ve TB'den ölümlerde %35 azalma hedeflenmiş iken 2015-2018 raporlarına göre vaka sayısındaki azalma %6,3'lerde, ölüm sayısındaki azalma %11'lerde kalmıştır. Bu bağlamda geçen 5 yılda dünya

genelinde End TB hedeflerinin altında bir seyir izlense de ülkemizin de içinde bulunduğu Avrupa bölgesinde ciddi yol kat edilmiştir. Avrupa'da vaka sayılarında %15 ve ölüm oranlarında %24 azalma yakalanmıştır [1]. Bakanlığımız verileri incelendiğinde 2005 yılında TB insidansı ülkemizde 29,4 iken 2018 yılına geldiğimizde 14,1'e gerilemiştir [2]. Çalışmamız sonuçlarında da ülke verilerine benzer şekilde 2015-2019 yılları arasında vaka sayılarında %20'lik azalma söz konusudur. Mortalite açısından değerlendirildiğinde 2015-2018 yılları arasında %34,48'lik bir azalma görülmüştür (Tablo 4). Ancak 2019 yılında ölüm oranlarımızda belirgin bir artış olmuştur. Bu artışın nedenin hastaların tamamının ileri yaşta ve TB'ye eşlik eden ciddi kronik hastalıklara sahip olmaları olduğunu düşünmekteyiz (Tablo 7).

Tablo 7. Ölüm nedeni TB olan hastaların özellikleri

Tarih	Örnek Tipi	Servis	Yaş	Cinsiyet	M,O	Kronik Hastalık
19.01.2015	BAL	Dahiliye Yoğun Bakım	55	Erkek	MTC	KBY, ALL
30.01.2015	Apse	Beyin Cerrahi Yoğun Bakım	83	Kadın	TDM	HT
09.03.2015	BAL	Dahiliye Yoğun Bakım	78	Erkek	TDM	KAH
15.07.2015	Periton	Hematoloji Poliklinik	46	Kadın	MTC	ALL, KAH
02.09.2015	Balgam	Dahiliye Yoğun Bakım	71	Kadın	MTC	Hastalık yok
16.03.2017	NFA	Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	85	Erkek	MTC	SVH
31.03.2017	İdrar	Yenidoğan Yoğun Bakım	1	Kadın	MTC	Prematür, AKİY
06.04.2017	Balgam	Nefroloji Servisi	60	Kadın	MTC	KBY
21.06.2018	Balgam	Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	41	Erkek	MTC	RA, Eski TB
15.08.2018	Doku	Göğüs Hastalıkları Servisi	87	Erkek	MTC	HT, KKY
01.04.2019	BAL	Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	56	Erkek	MTC	Astım, HT
19.04.2019	Apse	Dahiliye Yoğun Bakım	65	Erkek	MTC	KAH, HT
11.06.2019	NFA	Göğüs Hastalıkları Servisi	84	Erkek	MTC	DM, HT, KBY, KOAH
02.08.2019	BAL	Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	86	Erkek	MTC	KAH, HT
02.09.2019	Apse	Dahiliye Yoğun Bakım	63	Kadın	MTC	KBY, HT
16.12.2019	Doku	Beyin Cerrahi Servisi	68	Kadın	MTC	HT, DM, KAH

AKİY: Ağır Kombine İmmün Yetmezlik, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, BAL: Bronkoalveoler Lavaj, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı; KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, KKY: Konjesif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, M,O: Mikroorganizma, MTC: *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, NFA: Nazofaringeal aspirat, RA: Romatoid artrit, SVH: Serebrovasküler hastalık, TB: Tüberküloz, TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri

TB vakalarının temel demografik verileri incelendiğinde 2018 yılı Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı ülke verilerimizle çok benzerlik içinde oldukları görülmektedir. Ancak verilerimiz ve Bakanlık verileri arasında yabancı uyruklu TB vakaları açısından fark bulunmaktadır. Bakanlık verilerine göre yabancı ülkede doğan TB hastası tüm olguların %10,8 (n=1278) oluştururken bunların %46,5 (n=595)'ni Suriyeli mülteciler oluşturmaktadır [2]. Bizim verilerimizde ise tüm TB olguların içinde yabancı ülkede doğanlar %6,84'nü (n=16) oluştururken, bunların %62,5'ni (n=10) Suriyeli mülteciler oluşturmaktadır. Verilerimiz irdelendiğinde özellikle Suriyeli mültecilerinde büyük çoğunluğunun (n=8) 2018 yılının ortasından sonraki dönemde olduğu saptanmıştır. Kayseri ili Suriyeli mültecilerin nüfusa oranla yoğun yaşadığı illerden biridir ve son iki yılda yabancı uyruklu TB vakaları arasında Suriyeli mültecilerin oranının daha yüksek olmasını destekler niteliktedir [3].

DSÖ TB için risk faktörleri arasında başlıca HIV, DM, alkol ve sigara kullanımının olduğunu bildirmektedir. TB vakalarımızın altta yatan kronik hastalıkları irdelendiğinde sadece bir hastanın HIV (+) olduğu, vakaların %12 (n=28)'sinde DM olduğu belirlenmiştir. Buna karşın tüm vakaların yaklaşık dörtte birinde (n=56) hipertansiyon tespit edilmiştir. Yapılan korelasyon analizinde TB ve hipertansiyon arasında zayıf pozitif bir ilişki bulunmuştur. Literatürdeki hipertansiyon ve TB ilişkisi incelendiğinde farklı vaka serilerinde değişen oranlar (%0,7-38,3) bildirilmiştir [4]. TB ile HT arasındaki ilişki tam olarak açıklanamazda burada çeşitli hipotezlerden bahsedilmektedir. Bu hipotezler arasında renal tüberkülozun HT tetiklediği ya da HT'nun kardiyovasküler hastalıklar ve DM ile birlikteliğinin immüniteyi bozarak TB'ye zemin hazırladığı sayılabilir [4]. Bizim olgularımızın 20'sinde (%8,5)'inde HT ve DM bir arada bulunurken, 18'inde (%7,69) HT ve kardiyovasküler hastalıklar ve 8'sinde (%3,41) ise üç hastalık bir arada bulunmaktadır. Ayrıca 114 (%48,71) hasta ise DM, HT ve kardiyovasküler hastalıklardan en az birine sahiptir. Buda TB vakaları içinde altta kronik hastalığı olan 182 vakanın %62,63'ne denk gelmektedir. Bu bulgularda TB'nin HT, kardiyovasküler hastalıklar ve DM üçgenin yarattığı zeminde gelişebileceği görüşünü destekler niteliktedir.

Tüberküloz vakalarının hızlı, doğru tespiti ve uygun tedavilerin başlanması TB'yi bitirme stratejisinin en önemli iki kilit noktasıdır. Vakaların doğru tanımlanmasında Mikobakteri Laboratuvarı'nın kritik bir önemi vardır. TB tanısındaki en büyük dezavantajlardan biri mikobakteri türlerinin yavaş üremesi ve kültür sonuçlarının hızlı şekilde verilememesidir. LJ katı besiyerinde ortalama üreme sürelerinin 21-42 gün aralığında, MGIT sisteminde ise 7-21 gün aralığında olduğu bildirilmektedir [5]. Çalışmamız verileri incelendiğinde MGIT sistemi ve LJ ile saptanan üreme zamanlarının literatür verileri ile uyumluluk gösterdiği ve iki kültür yöntemi için belirlenen ortalama üreme süreleri arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p=0,01$). MGIT sisteminde tespit edilen üreme zamanları değerlendirildiğinde MTC için ARB görülen örnekler ile ARB görülmeyenler arasında ($p=0,03$) ve akciğer ve akciğer dışı örnekler arasında ($p=0,05$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Yapılan diğer tüm karşılaştırmalarda ise istatistiki olarak fark saptanmamıştır (Tablo 1). Atış ve ark. [6], bizim çalışmamıza benzer şekilde MGIT besiyerinde ortalama üreme süresi ARB pozitif olgularda $11,2\pm 8,4$ gün, ARB negatif olgularda $20\pm 2,87$ gün olarak bulmuş ve aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur. Rishi ve ark. [7], yaptığı çalışmada akciğer örneklerinde ARB pozitif ise üreme süresini 6,79 gün, ARB negatif ise 13,35 gün ve akciğer dışı örneklerde ise ARB pozitiflerde 8,33 gün, ARB negatiflerde 17,89 gün bulmuşlar ancak aradaki farkların istatistiksel anlamlılığından bahsetmemişlerdir.

Çalışmamız sonuçlarında mikobakteri saptanmasında kullanılan yöntemlerin performansları değerlendirildiğinde (Tablo 5) iki önemli nokta dikkat çekmektedir. Birinci nokta PCR testinin klinik ile en uyumlu ve duyarlılığı en yüksek test olarak karşımıza gelmesidir. Özellikle TB tedavisi almış olan 234 hastanın 15'i (%6,5) sadece PCR (7 hasta GeneXpert MTB/RIF, 8 hasta BD MAX MDR-TB) ile saptanabilmiştir. Bu 15 hastanın tamamında kültür yöntemleri ile mikobakteri üretilmemişken, çalışmamız sonuçlarına göre TB tanısında performansı en düşük olan EZN boyama yöntemiyle 5 hastada aside dirençli basil saptanmıştır.

Tablo 8. Ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda antitüberküloz ilaçlara direnç oranları

Yazar	İl	Yıl	İzolasyon sayısı	Yöntem	INH (%)	RIF (%)	STR (%)	ETM (%)	ÇİD (%)	Kaynak no
Yazısız ve ark.	İstanbul	2011-2012	974	BACTEC MGIT 960	20,2	8,4	14,4	6,5	7,0	16
Terzi ve ark.	Sakarya	2012-2017	466	BACTEC MGIT 960	9,8	4,1	7,7	4,0	4,1	17
Özcan ve ark.	Diyarbakır	2012-2015	415	BACTEC MGIT 960	10,1	1,2	5,8	2,7	5,1	18
Öz ve ark.	Eskişehir	2004-2011	284	BACTEC 460 Mycolor TK	14,4	7,0	2,1	2,8	4,6	19
Artan ve ark.	Kayseri	2009-2012	275	BACTEC MGIT 960	14,9	6,2	9,5	7,9	4,0	20
Taşbent ve ark.	Konya	2014-2015	266	Mycolor TK	6,4	9,0	4,5	4,5	2,6	21
Aydın ve ark.	Trabzon	2005-2010	212	BACTEC MGIT 960	6,1	0,5	5,2	2,4	4,8	22
Kafa ve ark.	Sivas	2011-2018	198	BACTEC MGIT 960	3,5	0,00	1,0	3,0	1,0	23
Behcet ve ark.	Bolu	2008-2018	138	BACTEC 460	10,1	4,3	12,3	2,9	2,9	24
Özmen ve ark.	Erzurum	2014-2016	120	BACTEC MGIT 960	9,16	3,3	5,8	0,8	3,3	25
Etiç ve ark.	Adana	2013	111	BACTEC MGIT 960	13,5	1,8	8,1	2,7	1,8	26
Atalay ve ark.	Kayseri	2008-2009	32	BACTEC 460	18,7	18,7	15,6	0,0	3,1	27

INH: İsoniazid, RIF: Rifampisin, ETM: Etambutol, SM: Streptomisin, ÇİD: Çoklu ilaç direnci

Son yıllarda ülkemizde TB tanısında sıklıkla kullanılmakta olan moleküler yöntemlerden özellikle GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, ABD)'in performansının değerlendirdiği birçok çalışmada sistemin valide olduğu solunum yolu örneklerinde duyarlılığın daha yüksek olduğu (%77,5-100), solunum yolu dışı örneklerde ise duyarlılığın daha düşük olduğu (%63,9-83,3) saptanmıştır [8-11]. Bizim çalışmamızda ise GeneXpert sisteminin duyarlılığı %96,49, özgüllüğü %99, pozitif tahmin değeri (PTD) %73,3, negatif tahmin değeri (NTD) ise %99,9 olarak tespit edilmiştir. TB tanısında kullanılmakta olan bir diğer test olan BD MAX MDR-TB'nin performansının değerlendirildiği çalışmalarda duyarlılığını solunum yolu örneklerinde %92-93 ve özgüllüğünü %93-97 olarak, solunum dışı örneklerde ise duyarlılığını %52, özgüllüğü %100 bulmuşlardır [12, 13]. Çalışmamızda ise BD MAX MDR-TB testinin solunum yolu örneklerinde (n=197) duyarlılığı %100, özgüllüğü %99,4, PTD %80, NTD %100 ve solunum dışı örneklerdeki (n=299) duyarlılığı %100, özgüllüğü %97,9, PTD %62,5, NTD %100 olarak saptanmıştır.

Mikobakteri saptanmasında kullanılan yöntemlerle ilgili ikinci dikkat çekici nokta ise mikrobiyolojik olarak TDM basillerin saptandığı hastaların (n=44) sadece 20'sinin TB kabul edilip tedavi görmesidir. Buda tüm yöntemlerin TDM saptamasındaki (başta PTD olmak üzere) performansında ciddi problemlere sebep olmaktadır (Tablo 5). Özellikle EZN boyamanın PTD değerlerinin MTC için %32,3 ve TDM için %0,5 gibi düşük değerlerde olması son derece önemlidir. Bunun nedenin arkasında ise idrar örneklerinde saptanan yalancı pozitif sonuçların olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle idrar örneklerinde tespit edilen bu yalancı pozitifliklerin nedenin son yıllarda mesane kanseri tedavisinde Bacilli-Calmette-Guérin (BCG)'nin kullanılıyor olması ve TDM türlerinden *M.smegmatis*'in sıklıkla idrar örneklerinden tespit ediliyor olması gösterilebilir [14, 15].

TB'yi bitirme stratejisinin kilit noktalarından biride TB'nin etkin tedavidir. Ancak tüm dünyada TB tedavisinde kullanılan birinci basamak ilaçlara karşı gelişen direnç ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya genelinde yeni TB olgularının %3,5'inde ve önceden TB tedavisi almış hastaların %18'inde rifampisin direnci (RIF) veya çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB: rifampisin ve izoniazide karşı dirençli) görülmektedir [1].

Ülkemizin farklı yörelerinde yapılmış direnç çalışmalarında çok farklı sonuçlar elde edilmiştir [16-27] (Tablo 8). Bu sonuçlar ile çalışmamızın sonuçları karşılaştırıldığında benzerlikler göze çarpmaktadır. İlimizde Atalay ve ark. [27] 2008-2009 yılları arasında yaptığı çalışmada izoniazid (INH), rifampisin (RIF), streptomisin (STR) ve etambutole (ETM) direnç ve ÇİD oranları sırasıyla %18,7, %18,7, %15,6, %0 ve 3,10 olarak saptanırken, Artan ve ark.'nın [20] yaptığı çalışmada ise oranlar %14,9, %6,2, %9,5, %7,9 ve %4 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda saptanan INH, RIF, STR, ETM ve ÇİD (%7,18, 2,05, 5,64, 5,13 ve 0,51) direnç oranlarının geçmiş yıllarda şehrimizde yapılan çalışmalarla ve ülke verilerimizle kıyaslandığında düşük olduğu hatta şehrimizin ülke verilerinden daha iyi durumda olduğu söylenebilir (Tablo 6). Zira ülke genelinde 2009 yılında sırasıyla INH, RIF, STR, ETM ve ÇİD direnci %13,1, 6,5, 4,7, 8,5 ve 5,1 iken 2016 yılında sırasıyla 11,9, 4,2, 3,7, 10,6 ve 3,3'e gerilemiştir [2].

Çalışmamızda TB kabul edilen 234 hastanın 20'sinin (%8,54) daha önce TB tedavisi görmüş eski hastalar olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2). Türkiye verileri incelendiğinde önceden tedavi görmüş TB vaka sayısını yıllar içinde azalma gösterdiği ancak çalışmamızda eski TB vaka sayılarının 2017 yılı dışında azalma eğiliminde olduğu fakat genel olarak Türkiye ortalamasının üzerinde olduğu gözlemlenmiştir. Bu oransal farklılığın nedenin tedavisi komplike hale gelen eski TB hastalarının hastanemize daha çok başvuru yapması olduğunu düşünmekteyiz.

TB'nin mevsimsel dağılımı ile ilgili yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde, hastalığın dünyada ve ülkemizde bahar ve yaz aylarında pik yaptığı ve yılın son aylarında dip yaptığı bildirilmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre Mikobakteriyoloji Laboratuvarımıza gelen kültür istemine karşılık üreme saptanan örneklerin aylara göre dağılımı irdelendiğinde Ağustos ayının %2,61 üreme oranı ile TB'nin pik yaptığı ay olduğu, Aralık ayının ise %0,65 oranı ile en az görüldüğü ay olduğu saptanmıştır (Şekil 1). Ülkemizde Gönlügür ve ark.'nın [28] yaptığı çalışmada verem savaş dispanserine başvuruların Ekim ve Aralık aylarında dip yaptığı, Mart, Haziran ve Temmuz aylarında ise zirve yaptığı ve en çok TB vakasını Haziran, Temmuz, Ağustos aylarında takip ettiklerini bildirmişlerdir. Demiralay yaptığı çalışmada ise Isparta ve Burdur illeri için tüberkülozun

pik ayının Mart, Nisan ve Mayıs ayları olduğu, Türkiye için tüberküloz pikinin Mayıs ve Temmuz ayları olduğunu belirtmiştir [29]. 1971-2006 yılları arasında 11 farklı ülkedeki TB vakalarının incelediği bir çalışmada TB'nin bahar ve yaz aylarında pik yaptığını bildirmiştir [30]. TB'nin yaz ve bahar aylarında daha çok görülmesinin nedenleri arasında, mikobakteriler ile karşılaşmanın sıklıkla kapalı alanlarda ve havalandırmanın kısıtlandığı kış aylarında olduğu ancak hastalığın doğal seyri gereği ilk semptomların çıkması ile karşılaşma arasında 3-4 aylık bir sürenin geçtiği bildirilmektedir. Ayrıca hücrel immün cevapta önemli bir rol üstlenen vitamin D seviyelerinin kış aylarında düştüğü, beslenme alışkanlıklarının bozulduğu ve kış aylarında diğer bakteri, viral enfeksiyonların da artmasıyla, kişilerin yaş ve cinsiyetlerine bağlı olarak TB'ye yatkınlıklarının artırdığı sayılmaktadır [30].

Sonuç olarak, TB Dünyadaki her ülkenin karşı kaşıya kaldığı, takip ve tedavi etmek zorunda olduğu kuşkusuz en önemli ve tehlikeli enfeksiyon hastalıklarından biridir. Küresel olarak mücadele gerektiren bu hastalığa karşı; toplumdaki hasta bireylerden, bir ülkenin sağlık otoritelerine kadar her basamağın ayrı bir sorumluluğu vardır. TB ile mücadelede tanı ve tedavi ayrılmaz bir ikidir. TB tanı ve tedavisinde elde edilen verilerin yıllar içindeki değişimlerinin ve klinik yansımalarının değerlendirilmesi çok önemlidir. Çalışmamız sonucunda, TB ile mücadelenin son beş yıllık süreçte ülkemizde olduğu gibi Kayseri ilinde de başarılı bir şekilde sürdürüldüğü gösterilmiştir. Bu çalışma ve benzerlerinin ileriki yıllarda da yapılmasının ülkemiz epidemiyolojik verilerine ve TB ile mücadeleye katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder

Kaynaklar

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. WHO, Geneva, Switzerland. Available at: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Accessed 12.10.2020
2. Türkiye'de Verem Savaş Raporu 2018. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tuberkulozyayinlar/t%C3%BCberkuloz-db-raporlar.html>. Erişim tarihi 12.10.2020

3. Yıllık Göç Raporları 2016. T.C İçişleri Bakanlığı Göç İdaresi Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye. Erişim adresi: <https://www.goc.gov.tr/yillik-goc-raporlari>. Erişim tarihi 12.10.2020
4. Seegert AB, Rudolf F, Wejse C, Neupane D. Tuberculosis and hypertension—a systematic review of the literature. *Int J Infect Dis* 2017;56:54-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.12.016>
5. Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi 2014. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara, Türkiye. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji_Referans_Laboratuvarlari_ve_Biyolojik_Urunler_DB/rehberler/TuberkulozRehberi.pdf. Erişim tarihi 12.10.2020
6. Atiş S, Öztürk C, Tümkaya M. Comparison of the MGIT with Löwenstein jensen medium for isolation of Mycobacterium tuberculosis. *Eurasian J Pulmonol* 2001;3:286-290.
7. Rishi S, Sinha P, Malhotra B, Pal N. A comparative study for the detection of mycobacteria by bactec MGIT 960, lowenstein jensen media and direct AFB smear examination. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:383. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.37344>
8. Gürsoy NC, Yakupoğulları Y, Tekerekoğlu MS, Otlu B. Klinik örneklerde Mycobacterium tuberculosis'in saptanması ve rifampin direncinin tespitinde Xpert MTB/RIF testinin tanisal performansının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2016;50:196-204. <https://doi.org/10.5578/mb.21033>
9. Özkütük N, Sürücüoğlu S. Orta prevalanslı bölgede akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tanısında Xpert MTB/RIF testinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2014;48:223-232. <https://doi.org/10.5578/mb.7456>
10. Bilgin K, Yanık K, Karadağ A, Odabaşı H, Taş H, Günaydin M. Comparison of a real-time polymerase chain reaction-based system and Erlich–Ziehl–Neelsen method with culture in the identification of Mycobacterium tuberculosis. *Turkish J Med Sci* 2016;46:203-206. <https://doi.org/10.3906/sag-1411-34>
11. Özkarataş E, Özkarataş MH, Özkütük AA, Esen N. Comparison of a rapid molecular method with conventional methods for identification of Mycobacterium tuberculosis complex and detection of rifampicin resistance. *Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg* 2020;50:10-20. <https://doi.org/10.5222/tmcd.2020.010>
12. Shah M, Paradis S, Betz J, et al. Multicenter study of the accuracy of the bd max multidrug-resistant tuberculosis assay for detection of Mycobacterium tuberculosis complex and mutations associated with resistance to rifampin and isoniazid. *Clin Infect Dis* 2020;71:1161-1167. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz932>

13. Ciesielczuk H, Kouvas N, North N, Buchanan R, Tiberi S. Evaluation of the BD MAX MDR-TB assay in a real-world setting for the diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary TB. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:1321-1327. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03847-2>
14. Aslan G, Doruk E, Emekdaş G, et al. Isolation and identification of Mycobacterium tuberculosis from the urine samples by conventional and molecular methods. *Mikrobiyol Bul* 2007;41:185-192.
15. Çek M, Lenk S, Naber KG, et al. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur Urol* 2005;48:353-362. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.03.008>
16. Yazısız H, Hırçın Cenger D, Yazısız V, Kılıç L, Altın S. Mycobacterium tuberculosis kompleks izolatlarında birinci basamak anti-tüberküloz ilaçlara direnç trendleri: Türkiye'den üçüncü basamak bir hastane çalışması. *Tuberk Toraks* 2019;67:92-101. <https://doi.org/10.5578/tt.68201>
17. Terzi HA, Aydemir Ö, Karakeçe E, Köroğlu M, Altındış M. M. tuberculosis kompleks izolatlarının anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranlarında yıllara göre değişim; Sakarya. *Online Türk Sağlık Bilim Derg* 2019;4:47-56. <https://doi.org/10.26453/otjhs.441168>
18. Özcan N, Bozdağ H, Ezin Ö, Özekinci T. Susceptibility of first-line antituberculosis drugs in southeastern Turkey. *Int J Med Sci Clin Invent* 2016;3:2175-2181. <https://doi.org/10.18535/ijmsci/v3i9.15>
19. Öz Y, Aslan M, Akşit F, Durmaz G, Kiraz N. Mycobacterium tuberculosis kompleks izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi. *Ankem Derg* 2012;26:20-24. <https://doi.org/10.5222/ankem.2012.020>
20. Artan C, Deniz E, Biraderoğlu H, Ağan A, Oğuzkaya Artan M. Solunum yolu örneklerinden izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi. *Ankem Derg* 2013;27:179-183. <https://doi.org/10.5222/ankem.2013.179>
21. Esenkaya Taşbent F, Doğan M. Resistance rates of Mycobacterium tuberculosis complex strains to the primary anti-tuberculosis drugs in Konya province, Turkey. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016;46:165-171. <https://doi.org/10.5222/tmcd.2016.165>
22. Aydın F, Kaklıkkaya N, Bayramoğlu G, et al. Resistance rates of Mycobacterium tuberculosis complex strains isolated from clinical specimens. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:36-42.
23. Taşkin Kafa AH, Hasbek M, Çelik C, Bakici MZ. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2011-2018 yılları arasında primer antitüberküloz ilaçlara direnç durumu. *Ankem Derg* 2019;33:83-88. <https://doi.org/10.5222/ankem.2019.1914>
24. Behcet M, Karabork S, Avcioglu F, Karaibrahim A, Kurtoglu MG. Evaluation of the resistance patterns of Mycobacterium tuberculosis complex strains to antituberculous drugs. *Exp Biomed Res* 2019;2:143-148. <https://doi.org/10.30714/j-ebr.2019454842>
25. Özmen E, Aslan A, Uçar M, Aydın H, Yılmaz A. Erzurum Bölge Tüberküloz Laboratuvarında izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleksi suşlarının primer Anti-Tüberküloz İlaçlara Direnç Oranları Resistance ratios of Mycobacterium tuberculosis complex strains isolated in Erzurum regional tuberculosis laboratory against major antituberculosis drugs. *Ankem Derg* 2017;31:53-58. <https://doi.org/10.5222/ankem.2017.053>
26. Etiz P, Altunsu AT. Akciğer tüberkülozu olan 232 yeni olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2018;48:117-124. <https://doi.org/10.5222/tmcd.2018.117>
27. Atalay MA, Çolakoğlu S, Delice S, Durmaz S, Koç AN, Kılıç H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleks suşlarının major anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011;41:57-60. <https://doi.org/10.5222/tmcd.2011.057>
28. Gönülügür T, Başol G, Gönülügür U, Kütük B. İlimiz dispanserlerinde takip edilen tüberküloz olgularının değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hast Derg* 2016;30:143-148.
29. Demiralay R. Tüberkülozun mevsimselliği. *Tuberk Toraks* 2000;48:227-231.
30. Fares A. Seasonality of tuberculosis. *J Glob Infect Dis* 2011;3:46-55. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.77296>

Etik kurul onayı: Bu çalışmadaki kökenler rutin laboratuvar faaliyetleri sırasında alınan klinik örneklerden izole edildiğinden etik onay ve hasta onayı gerekli görülmemiştir.

Yazarların makaleye olan katkıları

P.S. çalışmanın ana fikrini kurgulamış, verileri toplamış, analiz etmiş ve makalenin yazımında ana katkıyı sağlamıştır. P.S., M.A.A., A.N.K., H.K. mikrobiyolojik deneyleri yapmıştır. Tüm yazarlar eleştirel geri bildirim sağlayarak ve araştırmanın, analizin ve makalenin şekillenmesine yardımcı oldular.