

Doğu Anadolu Bölgesi'nde Tüberküloz Ön Tanılı Hastalara Ait Klinik Örneklerin Altı Yıllık Sonuçları ve Antimikobakteriyel İlaçlara Direnç Oranları

Six-Year Results of Clinical Samples of Patients with Tuberculosis Pre-Diagnosed in Eastern Anatolia Region and Resistance Rates to Antimycobacterial Drugs

Yalçın Dicle^{*1}, Elif Aydın², Duygu Kübra Tuna³

¹ Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Muş, Türkiye

² Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tavşanlı Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Kütahya, Türkiye

³ Bandırma Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir, Türkiye

Atıf: Dicle Y, Aydın E, Tuna DK. (2023). Doğu Anadolu Bölgesi'nde tüberküloz ön tanılı hastalara ait klinik örneklerin altı yıllık sonuçları ve antimikobakteriyel ilaçlara direnç oranları. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(1), 75-83.

ÖZET

Amaç: Çalışmada, tüberküloz ön tanısıyla laboratuvarımıza gönderilen numunelerin doğrudan mikroskopi ve kültür sonuçlarının karşılaştırılması aynı zamanda *M. tuberculosis* kompleks izolatlarının antitüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının araştırılması ve direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 2013 ile 2018 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen 9244 klinik numune doğrudan mikroskopi ve kültür sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Tüberküloz otomatize kültür testleri ve birinci seçenek antitüberküloz ilaç duyarlılık testleri üretici firmanın tavsiye ettiği yöntemler doğrultusunda BACTEC MGIT 960 sistemi ile çalışılmıştır..

Bulgular: Çalışmaya alınan 9244 örnekten 507 (%5,5)'si *M. tuberculosis* kompleks olarak tanımlanmıştır. Bu pozitif örneklerden her hastaya bir izolat olacak şekilde 120 (%23,7) örneğe antibiyotik duyarlılık testi uygulanmıştır. Yıllara göre *M. tuberculosis* kompleks pozitifliği 2013-2018 yılları arasında sırasıyla; %3; %5,8; %7,3; %5,9; %4,6 ve %6,8 olarak saptanmıştır. Tek bir antibiyotiğe karşı gelişen direnç oranları sırasıyla izoniazid %6,7 (8), rifampisin %1,7 (2), etambutol %0,8 (1), streptomisin %3,3 (4) ve pirazinamid %0,8 (1) olarak bulunmuştur. İlaç direnci bakılan *M. tuberculosis* kompleks örneklerinin 23 (%19,2)'ünde antitüberküloz ilaçlardan en az bir tanesinde direnç tespit edilmiş olup, bu örneklerin 4 (%3,3)'ünde çok ilaca direnç ve 2 (%1,7) örnekte de yalnızca rifampisin direnci tespit edilmiştir.

Sonuç: Van ve çevre illerden elde edilen bu pozitiflik oranları ülkemizin diğer pek çok yöresine göre daha düşük bulunmuştur. Sebepleri ise; tanı anında çalışılan numune oranının düşük olması, antibiyotik başlanıp basil yükü düşen hasta numunelerinin çalışılması, yayma/kültür pozitif akciğer tüberküloz hastalarının tedavi takip sürecinde alınan mükerrer numunelerinin negatif olması ve hastaların il dışı tanılı olması şeklinde sıralanabilir. Sürveys çalışmaları ile direnç paternleri ortaya koyulmalı ve gerekli önlemler alınarak direnç gelişiminin takibi önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, antitüberküloz, çok ilaç dirençli tüberküloz, yaygın ilaç dirençli tüberküloz

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to compare the direct microscopy and culture results of the samples sent to our laboratory with a preliminary diagnosis of tuberculosis, as well as to investigate the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates to antituberculosis drugs and to determine the resistance rates.

Material and Method: Direct microscopy and culture results of 9244 clinical samples sent to our laboratory between 2013 and 2018 were evaluated. Tuberculosis automated culture tests and first-line antituberculosis drug susceptibility tests were performed with the BACTEC MGIT 960 system in line with the methods recommended by the manufacturer.

Results: A total of the 9244 samples included in the study, 507 (5.5%) were identified as *M. tuberculosis* complex. Antibiotic susceptibility test was applied to 120 (23.7%) samples, one isolate for each patient from these positive samples. According to years, *M. tuberculosis* complex positivity between 2013 and 2018, respectively; 3%, 5.8%, 7.3%, 5.9%, 4.6% and 6.8%. The rates of resistance to a single antibiotic were found to be isoniazid 6.7% (8), rifampicin 1.7% (2), ethambutol 0.8% (1), streptomycin 3.3% (4) and pyrazinamide 0.8% (1), respectively. Resistance to at least one of the anti-tuberculosis drugs was detected in 23 (19.6%) of the *M. tuberculosis* complex samples whose drug resistance was examined. Multi-drug resistance was detected in 4 (3.3%) of these samples, and only rifampicin resistance was detected in 2 (1.7%) samples

Conclusion: These positivity rates obtained from Van city and surrounding cities were found to be lower than many other regions of our country. The reasons are; It can be listed as the low sample rate at the time of diagnosis, the study of patient samples whose bacillus load decreases after antibiotics are started, the negative repetitive samples taken during the treatment follow-up process of smear/culture positive pulmonary tuberculosis patients, and the patients diagnosed outside the province. With surveillance studies, resistance patterns should be revealed and it is important to follow the development of resistance by taking necessary precautions..



Keywords: Tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis complex, antitubercular, multidrug resistance tuberculosis, extensively drug resistant tuberculosis

*Sorumlu Yazar: Yalçın Dicle. E-mail: y.dicle@alparslan.edu.tr.

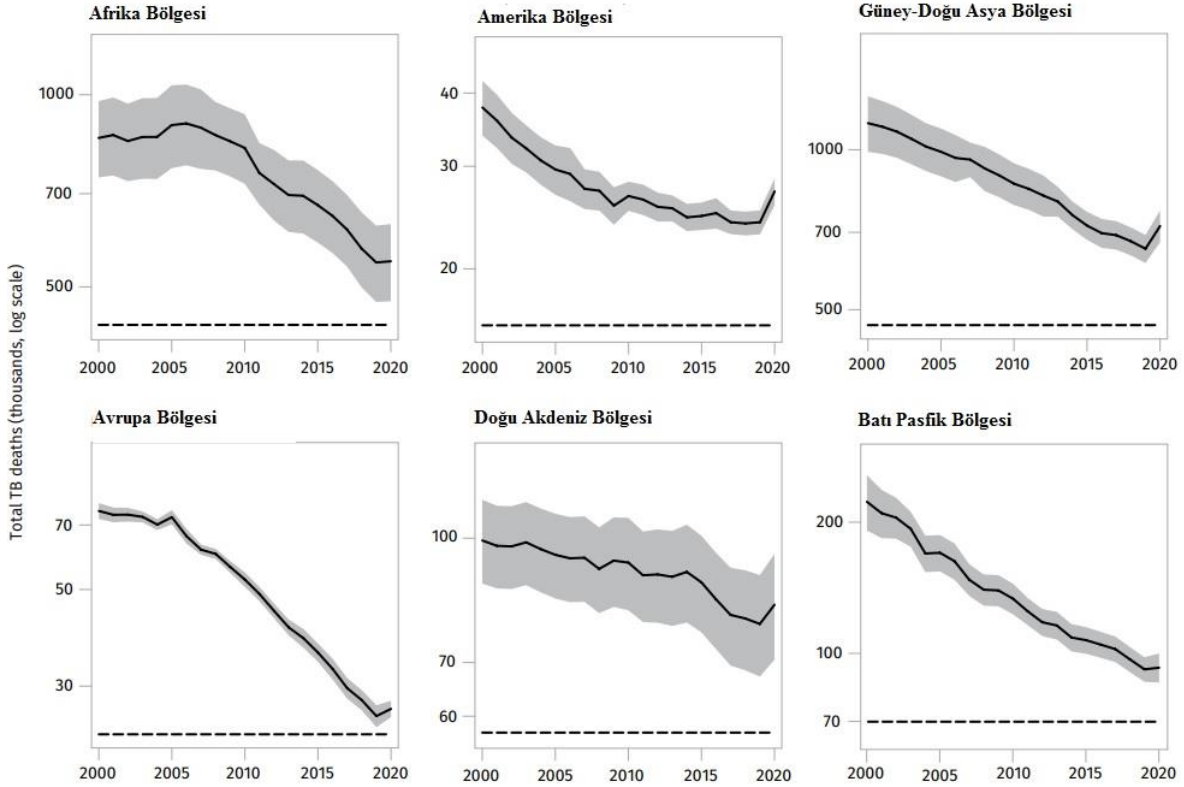
ORCIDS: Yalçın Dicle: 0000-0002-7658-7763, Elif Aydın: 0000-0003-0877-453X, Duygu Kübra Tuna: 0000-0003-1566-2368

Geliş: 19.10.2022, Kabul: 21.01.2023 ve Basım: 30.04.2023

GİRİŞ

Tüberküloz (TB); *M. tuberculosis* kompleks (MTBC) grubu mikroorganizmaların neden olduğu, günümüze kadar her yıl milyonlarca insanda görülen ve mortaliteye neden olan kronik, granülomatöz ve nekrotizan bir hastalıktır (1.World Health Organization, 2021). TB hala dünyada insanların ölümüne en çok sebep olan 5. neden olarak yerini korumaktadır. Dünya nüfusunun

yaklaşık olarak üçte biri *M. tuberculosis* ile enfekte durumdadır (Tevfik, 2018). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2021 yılında yayımladığı rapora göre 2020'de dünyada yaklaşık olarak 9.9 milyon kişi TB tanısı almış ve yine toplamda 1.3 milyon kişiden fazla insan TB'den kaynaklı hayatını kaybetmiştir (2019 yılında 1.2 milyondan fazla) (Şekil 1).



*Gölgeli alanlar belirsizlik aralıklarını temsil etmekte, yatay kesikli çizgi ise Son Tüberküloz Stratejisinin 2020 yılına ait dönüm noktasını göstermektedir.

Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü bölgelerine göre tüberküloz ölümlerinin grafiksel eğilimleri, 2000–2020

Ayrıca bu rapordaki en önemli bulgular ve mesajlar şunlardır; COVID-19 pandemisi ile beraber temel TB hizmetlerinin sağlanmasında ve TB hastalık yükünün azaltılmasında yıllarca kaydedilen ilerlemeyi tersine çevirmiştir. Bazı ülkelere ait bölgesel başarı öyküleri olmasına rağmen, küresel olarak TB hedefleri çoğunlukla raydan çıkmıştır (Dünya Sağlık Örgütü, 2021). Türkiye'de Verem Savaşı 2020'de yayımladığı rapora göre 2018 yılında Türkiye'de 11.786 TB olgusu tespit edilmiştir. Bunlar içinde 11.576'sının yeni olgu olduğu görülmektedir. DSÖ'nün Küresel Tüberküloz 2019 Raporunda DSÖ Avrupa Bölgesinde yer alan Türkiye'nin 2018 yılı tahmini insidans hızı yüz binde 16 ve tahmini mortalite hızı yüz binde 0,51 olarak bildirilmiştir (Tablo 1) (Tüberküloz Dairesi Başkanlığı, 2020).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü bölgelerine göre tahmini tüberküloz hastalık yükü, 2018*

| Bölge | İnsidans (Yüz binde) | Mortalite (Yüz binde) |
|-------------------------|----------------------|-----------------------|
| Afrika Bölgesi | 231 | 57 |
| Güney Doğu Asya Bölgesi | 220 | 33 |
| Doğu Akdeniz Bölgesi | 115 | 11 |
| Batı Pasifik Bölgesi | 96 | 5 |
| Avrupa Bölgesi | 28 | 3 |
| Türkiye** | 16 | 0,5 |
| Amerika Bölgesi | 29 | 2,3 |
| Dünya | 132 | 20 |

Mycobacterium tuberculosis solunum yolu ile taşınmaktadır. Bulaşıcı damlacık çekirdekleri pulmoner veya laringeal TB hastalığı olan kişiler öksürdüğünde, hapşırduğunda, bağırduğunda veya şarkı söylediğinde yayılmaktadır. *M. tuberculosis* içeren damlacık çekirdekleri bulunduğu üst

solunum yollarından ve bronşlardan geçerek akciğerler alveollerine ulaştığında bulaşma durumu meydana gelmektedir (Dye ve ark., 1999).

Mycobacterium tuberculosis ile enfekte olanların büyük bölümü hasta ve bulaştırıcı olmamasına karşın, bir bölümü de yaşamının geri kalanında (%5-15 ihtimalle) latent durumda olan TB hastalığının aktive olması ile aktif bulaştırıcı bir duruma geçme riski taşımaktadırlar. Genelde bu aktivasyon enfeksiyonun ardından ilk beş yıl içinde ortaya çıkmakta ve aktivasyon riski ise immünolojik durumlar başta olmak üzere birçok faktör ile ilişkilendirilebilmektedir (Tevfik, 2018).

Mycobacterium tuberculosis ile enfekte olmuş kişiler tedavi edilmezse, enfeksiyonu takip eden iki yıl içinde bu kişilerin yaklaşık %5'i TB hastalığına yakalanabilmekte ve %5'inde de hayatlarının ilerleyen dönemlerinde hastalık gelişebilmektedir. Dolayısıyla, *M. tuberculosis* ile enfekte olan normal bağışıklık sistemine sahip kişilerin tedavi olmamaları durumunda yaklaşık %10'u hayatlarının bir noktasında verem hastalığına yakalanabilmektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2000).

TB'de mortaliteyi belirleyen en önemli unsurlardan biri de ilaçlara karşı gelişen doğal dirençtir. *M. tuberculosis* bakterisinin hücre duvarının çok katmanlı oluşu ve birçok ilaca etkili dışa atım pompaları, doğal direnç mekanizmalarının en belirgin nedenleri olarak kabul edilmektedir (Türkiye Ulusal Verem Savaşı Dernekleri Federasyonu, 2001). 1990' dan günümüze kadar önemli bir problem olan ilaç direnci; tedavi uyumsuzluğu, düzensiz bir şekilde yapılan tedavi uygulamaları, yetersiz tedavi rejimleri, tedavinin takip edilmemesi, ilaç duyarlılık testlerinin yeterince yapılmaması, ilaç temininin yeterli olmaması, iyileşmeyen bir rejime ilaç eklenmesi, hastanın düşük dozda ilaç kullanımı veya gastrointestinal emilim problemleri, son kullanma tarihi geçmiş veya uygun koşullarda depolanmamış ilaç kullanımı gibi hatalardan dolayı gelişmektedir (Baylan, 2011).

TB tedavisi için kullanılan ilaçlar iki grupta sınıflandırılmaktadır. Streptomisin (SM), izoniazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol (EMB) ve pirazinamid (PZA)'in oluşturduğu grup birinci seçenek ilaçlar olarak adlandırılmaktadır. Rifabutin, rifapentin, amikasin, kanamisin, sikloserin, kapreomisin, etiyonamid, paraaminosalisilik asit, levofloksasin ve moksifloksasin gibi toksik etkisi daha çok olan ilaçların meydana getirdiği grup ise ikinci seçenek ilaçlar olarak adlandırılmaktadır (Tüberküloz Dairesi Başkanlığı, 2019). Rifampisin, TB tedavisinde kullanılan önemli bir antitüberküloz ilaç olmakla beraber, bu ilaca direnç geliştiğinde ise tedavide güçlük yaşanmaktadır. Çoklu ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB); TB basilinin izoniazid ve rifampisine birlikte direnç göstermesi olarak tanımlanmaktadır. Ön-yaygın ilaç direnci (Ön-YİD); ÇİD ile birlikte, bir kinolon ilaca ya da parenteral yol ile kullanılan bir ilaca (kanamisin, kapreomisin,

amikasin) karşı mikroorganizmanın direnç geliştirmesi olarak bilinmektedir (Baylan, 2011).

Bu çalışmada, TB ön tanısıyla laboratuvarımıza gönderilen numunelerin doğrudan mikroskopi (aside dirençli basiller) ve kültür (Löwenstein-Jensen) sonuçlarının karşılaştırılması aynı zamanda MTBC izolatlarının birinci seçenek antitüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının araştırılması ve direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışmamızda Van ve çevre illerden 01.01.2013 ile 31.12.2018 tarihleri arasında laboratuvarımıza TB şüphesi ile gönderilen 9244 klinik numuneye ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Alınan klinik numunelerin direkt yayma ve kültür testleri yapılmış, üreyen *M. tuberculosis* kompleks izolatların ise birinci seçenek antitüberküloz ilaç duyarlılıklarına bakılmıştır. Laboratuvara gelen klinik numuneler %4'lük sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi ile homojenize ve dekontamine edildikten sonra, üretici firmanın tavsiyeleri dikkate alınarak BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) otomotize sıvı kültür numune tüplerine ve aynı zamanda Löwenstein-Jensen besiyerine (Becton Dickinson, ABD) ekilmiştir. Ayrıca Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) ile boyamak için de birkaç preparat hazır hale getirilmiştir. Steril numuneler uygun pH oranları ayarlandıktan sonra dekontaminasyon işlemi yapılmadan ekimleri gerçekleştirilmiştir. Tüm numunelerde kültür ekimlerinden sonra EZN boyama ve floresan boya (Auramin O) için direkt yayma işlemi uygulanmıştır. Ekim işleminden önce MGIT tüplerinde kontaminasyonu engellemek için her tüpe 0,8 mL PANTA (Polimiksin B, Amfoterisin B, Nalidiksik Asit, Trimetoprim, Azlosilin) solüsyonu konulmuştur. İşlenmiş her klinik numuneden 0,5 ml aynı tüplere konulmuş ve numuneler otomatik cihazlarla pozitif bir uyaran alınana kadar ya da 8 hafta süreyle inkübasyonu beklenmiştir. Üreme sinyali alınan tüplerden alınan numuneler aside dirençli boya ile boyanmış, pozitiflik ve kontaminasyon durumları ortaya konulmuştur. Yapılan mikroskopide aside dirençli boyama ile pozitif olduğu anlaşılan numunelerden 100'er µl BD MGIT TBC Tanımlama Testi (Becton Dickinson, ABD) kitlerine MPT64 antijenini saptamak amacı ile damlatılarak çalışma prensibine göre 15 dakika beklendikten sonra pozitif sonuçlanan numuneler MTBC, negatif sonuçlanan numuneler ise TB dışı mikobakteri (TDM) şeklinde değerlendirilmiştir. Birinci seçenek antitüberküloz ilaçların (streptomisin, izoniazid, pirazinamid, rifampisin ve etambutol) duyarlılık testi için de nonradyometrik bir yöntem olan BACTEC MGIT 960 SIRE kit (Becton Dickinson, ABD) sistemi kullanılmıştır. İzolatlardan rifampisin ve izoniazid dirençli olanlar, ÇİD olarak değerlendirilmiştir. Bu araştırma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmamızın etik onayı 20.02.2020 tarihinde 2020/04 Karar Numarası ile Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu (2014-KAEK-100) tarafından verilmiştir.

BULGULAR

İlimizden ve çevre illerden laboratuvarımıza gelen 9244 klinik numunenin 8948'i (96,8) balgam numunesi olarak birinci sırada yer almaktadır. Bunu 128 (%1,4) örnekle idrar örneği takip etmekte, 168'i (%1,8) ise diğer numunelerden (aspirasyon sıvısı, steril vücut sıvıları, açlık mide sıvısı, biyopsi materyali v.b.) oluşmaktadır. (Tablo 2).

Çalışmaya alınan 9244 örnekten kültürü ve ARB'si pozitif olan 507 (%5,5) tanesi MTBC olarak tanımlanmıştır. Elde edilen 120 MTBC izolatında ise antitüberküloz ilaç direnci bakılmıştır. Yıllara göre MTBC pozitifliği 2013-2018 yılları arasında sırasıyla; %3; %5,8; %7,3; %5,9; %4,6 ve %6,8 olarak saptanmıştır. MTBC izolatları örnek tipi dağılımına göre; 8948 balgam örneğinin 485'i (%95,7), 128 idrar örneğinin 4'ü (%1,2), 79 açlık mide suyu (AMS) örneğinin 3'ü (%0,6), 25 plevral sıvı örneğinin 3'ü (%0,6), 23 bronko alveoler lavaj (BAL) örneğinin 6'sı (%1,2), 20 bronş lavaj örneğinin 3'ü (%0,6), 5 apse örneğinin 3'ü (%0,6) pozitif olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Sonuçların örnek tipine göre dağılımı

| Örnek Tipi | Örnek Sayısı n (%) | Pozitif Örnek Sayısı n (%) |
|-----------------------|--------------------|----------------------------|
| Balgam | 8948 (96,8) | 485 (95,7) |
| Bronko Alveoler Lavaj | 23 (0,2) | 6 (1,2) |
| İdrar | 128 (1,4) | 4 (0,8) |
| Açlık Mide Suyu | 79 (0,8) | 3 (0,6) |
| Plevral Sıvı | 25 (0,3) | 3 (0,6) |
| Bronş Lavajı | 20 (0,2) | 3 (0,6) |
| Apse | 5 (0,05) | 3 (0,6) |
| Beyin Omurilik Sıvısı | 8 (0,1) | 0 |
| Periton Sıvısı | 4 (0,04) | 0 |
| Doku Biyopsisi | 2 (0,02) | 0 |
| Perikard Sıvısı | 2 (0,02) | 0 |
| TOPLAM | 9244 | 507 |

Çalışma kapsamına alınan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımlarına bakıldığında hastaların 331 (%3,58)'i 15 yaş altında olduğu görülmektedir. 15 yaş altı hastaların 186 (%56)'sı erkek, 145 (%44)'i ise kadın hastalardan oluşmuştur. 15 yaş üzeri hastaların 5335 (%59,9)'i erkek, 3578 (%40,1)'i ise kadın olduğu tespit edilmiştir. Kadın hastalarda yaş ortalaması 39,2 iken erkek hastalarda yaş ortalaması ise 38,1 olarak saptanmıştır. Toplam pozitif erkek hasta sayısı 325/5521 (%5,9) iken, toplam pozitif kadın hasta sayısı ise 182/3723 (%4,89) olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Sonuçların yaş ve cinsiyetlere göre dağılımı (n)

| CİNSİYET | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | TOPLAM |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|--------|
| Erkek (pozitif) | 36 | 58 | 72 | 57 | 50 | 46 | 319 |
| Erkek (negatif) | 890 | 785 | 860 | 799 | 965 | 717 | 5016 |
| 15 Yaş Altı (pozitif) | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 6 |
| 15 Yaş Altı (negatif) | 20 | 25 | 29 | 33 | 37 | 36 | 180 |
| TOPLAM | 946 | 868 | 961 | 892 | 1055 | 799 | 5521 |
| Kadın (pozitif) | 13 | 25 | 46 | 25 | 27 | 46 | 182 |
| Kadın (negatif) | 678 | 525 | 579 | 482 | 633 | 499 | 3396 |
| 15 Yaş Altı (pozitif) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 Yaş Altı (negatif) | 13 | 25 | 30 | 34 | 25 | 18 | 145 |
| TOPLAM | 704 | 575 | 655 | 541 | 685 | 563 | 3723 |
| GENEL TOPLAM | 1650 | 1443 | 1616 | 1433 | 1740 | 1362 | 9244 |

Çalışma kapsamına alınan örneklerin aside dirençli basil (ARB) ve kültür dağılımlarına bakıldığında, istenen tüm örnekler (9244) arasında ARB pozitifliği 434 (%4,7), kültür pozitifliği 278 (%3) olarak saptanmıştır. Ayrıca örneklerin 205'inde (%2,2) hem ARB ve hem de kültür pozitifliği, 229'ünde (%2,5) ARB pozitif ve kültür negatif, 73'ünde (%0,8) ise ARB negatif ve kültür pozitifliği tespit edilmiştir. Örneklerin 35'i (%0,38) ise kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. ARB ve kültür pozitifliği en sık balgam örneklerinde saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Tüm örneklerin aside dirençli basiller ve kültür dağılımları n (%)

| | Kültür Pozitif n (%) | Kültür Negatif n (%) | Toplam n (%) |
|-------------|----------------------|----------------------|--------------|
| ARB Negatif | 73 (0,8) | 8737 (94,5) | 8810 (95,3) |
| ARB Pozitif | 205 (2,2) | 229 (2,5) | 434 (4,7) |
| Toplam | 278 (3) | 8966 (97) | 9244 (100) |

ARB: Aside Dirençli Basiller

Çalışmaya dâhil edilen 278 kültür pozitif MTBC örneğinden yeteri kadar koloni üremesi gerçekleşmiş ve 6 aydan daha kısa sürede antibiyogram bakılmamış 120 izolatta anti-tüberküloz ilaç duyarlılığı çalışılmıştır. Bu örneklerin 90 (%75)'i anti-tüberküloz ilaçlara duyarlı iken, 23 (%19,2)'ü dirençli, 7 (%5,9)'si ise kontaminasyon olarak bulunmuştur. Tek antibiyotik dirençleri sırasıyla INH 8 (%6,7), RIF 2 (%1,7), ETM 1 (%0,8), SM 4 (%3,3) ve PZA 1 (%0,8) olarak bulunmuştur. Tek ilaca direnç oranlarına bakıldığında en yüksek direnç oranına INH (%6,7)'de rastlanırken, iki ilaca dirençte ise en yüksek oran INH+SM (%1,7) saptanmıştır.

Çalışmamızda üç ilaca direnç saptanamazken, dört ilaç direncine bakıldığında INH+RIF+SM+PZA 2 (%2,5), beş ilaç direncinde ise INH+RIF+SM+ETM+PZA 1 (0,8) oranları tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda izole olarak INH ve RIF direnci saptanan ÇİD-TB örneği saptanmamıştır. Tüm MTBC örneklerinin 4 (%3,3)'ünde çoklu ilaca direnç, 2 (%1,7)'sinde ise yalnızca RIF direnci tespit edilmiştir. Çoklu ilaca dirençli MTBC örneklerinde yaygın ilaç dirençli tüberküloz (YİD-TB) görülmemiş olup, rifampisin direnci görülen suşlarda %50 oranında yaygın ilaç dirençli görülmüştür (Tablo 5).

Tablo 5. *M. tuberculosis* kompleks izolatlarının yıllara göre anti-tüberküloz ilaç duyarlılıkları

| | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | Toplam |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------|
| | n % | n % | n % | n % | n % | n % | n % |
| TÜM İLAÇ DUYARLI | 11 (31,7) | 7 (53,8) | 20 (8) | 13 (72,2) | 24 (68,6) | 15 (88,2) | 90 (75) |
| <u>TEK İLAÇ DİRENÇ</u> | | | | | | | |
| INH | 0 | 2 (15,4) | 1 (4) | 0 | 4 (11,4) | 1 (5,9) | 8 (6,7) |
| RIF | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (5,7) | 0 | 2 (1,7) |
| ETM | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2,9) | 0 | 1 (0,8) |
| SM | 0 | 0 | 1 (4) | 1 (5,6) | 2 (5,7) | 0 | 4 (3,3) |
| PZA | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2,9) | 0 | 1 (0,8) |
| <u>İKİ İLAÇ DİRENÇ</u> | | | | | | | |
| INH+RIF | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| INH+SM | 0 | 0 | 1 (4) | 1 (5,6) | 0 | 0 | 2 (1,7) |
| INH+PZA | 0 | 0 | 0 | 1 (5,6) | 0 | 0 | 1 (0,8) |
| <u>ÜÇ İLAÇ DİRENÇ</u> | | | | | | | |
| INH+RIF+SM | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <u>DÖRT İLAÇ DİRENÇ</u> | | | | | | | |
| INH+RIF+SM+ETM | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| INH+RIF+SM+PZA | 1 (8,3) | 2 (15,4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2,5) |
| <u>BEŞ İLAÇ DİRENÇ</u> | | | | | | | |
| INH+RIF+SM+ETM+PZA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5,9) | 1 (0,8) |
| KONTAMİNASYON | 0 | 2 (15,4) | 2 (8) | 2 (11,1) | 1 (2,9) | 0 | 7 (5,8) |
| Toplam | 12 | 13 | 25 | 18 | 35 | 17 | 120 (100) |

INH: izoniazid, RIF: rifampisin, ETM: etambutol, STM: streptomisin, PZA: pirazinamid

TARTIŞMA

Mycobacterium tuberculosis kompleks izolatlarının ilaç duyarlılıklarının izlenmesi, hastalara en uygun tedavinin uygulanmasını sağlamak açısından önemlidir. Uygun tedaviyi sağlamak için de üretilen MTBC bakterilerinin anti-tüberküloz ilaç duyarlılıklarının belirlenmesi gerekmektedir. Türkiye ve dünyada ciddi bir halk sağlığı problemi olan TB, cinsiyet açısından vaka dağılımı incelendiğinde, hastaların büyük bir çoğunluğunun erkek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda genel litaretüre benzer olarak, tedavi gören hastaların çoğunun erkek olduğu tespit edilmiştir. Bu oran

Türkiye genelinde %65,1 iken ABD'de ise %63-66 olarak bildirilmiştir (Fishman, 1998; Öz ve ark., 2012). Erkek hasta oranının yüksek olma nedenlerinden biri olarak iki cins arasındaki yapısal farklılıklar gösterilirken, erkeklerin kadınlara oranla daha fazla sosyal yaşamın içinde olmaları ve enfeksiyonlara maruziyetlerinin artması bir diğer nedendir. Aynı zamanda kadınların farklı sosyo-ekonomik sebepler ile sağlık kurumlarına daha zor şartlarda ulaşabilmeleri bu oranları etkileyebilmektedir (Martinez ve ark., 2000). Bizim çalışmamızda da TB tanısı almış erkek hasta

sayısının daha fazla olduğu saptanmıştır. 15 yaş altı hastaların %56'sı erkek, %44'i ise kadın hastalar oluşturmuştur. 15 yaş üzeri hastaların %59,9'u erkek, %40,1'i ise kadın olarak tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda vakaların ortalama yaşı 27,9 olarak bulunmuş ve genç erişkinlerde TB'nin daha yaygın olduğu görüldüğü bildirilmiştir (Dye ve ark., 1999). TB'ye karşı mücadelede başarı elde etmenin en önemli öncüllerinden biri genç yaş grubunda görülen TB insidansının düşürülmesi olarak ifade edilmektedir (Bilgiç H, 1991). Türkiye'de bu bağlamda yapılmış çalışmalara bakıldığında, TB hastalığının görülme sıklığının 20-49 yaş arasındaki genç yaş grubunda daha fazla olduğu görülmektedir (Kocabaş ve ark., 1994). Bu yaşlar arasındaki TB görülme oranlarına bakıldığında %76,9 Elâzığ ilinde, %83,8 Ankara ilinde, %45,1 Göller Bölgesinde ve %47 Antalya yöresinde olduğu görülmektedir. İlimizde ise bütün TB vakalarının yaş ortalamasının 33 olduğu saptanırken, bu oranın 11-40 yaş grubundaki bütün vakaların %67,5'ini oluşturduğu tespit edilmiştir (Deveci ve ark., 2000). Bizim çalışmamızda ise yaş ortalamaları kadınlarda 39,2 erkeklerde ise 38,1 olarak tespit edilmiştir. Yaş ortalamasının düşme eğiliminde olması ve vakaların genç nüfusta daha çok görülmeye başlaması ilimizde TB hastalığının hala kontrol altına alınmadığının bir göstergesi olarak görülebilmektedir. Ayrıca TB vakalarının sosyal aktivitesi yüksek, genç-aktif popülasyonda artış göstermesi, bu hastalığın toplumu tehdit ettiğine işaret etmektedir. Bu çalışmada, vakaların %3,60'unu 15 yaş altı çocuklar oluşturmuştur. Ülke çapında ise bu oran %12 olarak saptanmıştır (Tüberküloz Dairesi Başkanlığı, 2020).

Tanrıverdi Çaycı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 2014-2017 yılları arasında topladıkları numunelerden, MTBC izolatlarını en çok BAL sıvısından (%37,1), AMS (%16,6) ve balgamdan (%14,1) izole ettikleri bildirilmiştir. (Tanrıverdi Çaycı ve ark., 2020). Benzer tarih aralığını kapsayan çalışmamızda ise MTBC izolatları en sık balgamdan (%95,7), bronko alveoler lavajdan (%1,2) ve idrardan (%0,8) izole edilmiştir. Bir başka çalışmada ise Özen ve ark. 2012-2019 yıllarını içeren dört yıllık sürede ARB pozitiflik oranını %4 (1.867/47.235), MTBC için kültür pozitiflik oranını %5,1 (1.576/31.017), tüberküloz dışı mikobakteri için kültür pozitiflik oranını ise %1,1 (333/31.017) olarak saptanmışlardır. MTBC izole edilen klinik örneklerin 837 (%53,1)'inde ARB pozitifliği tespit edilmiştir. Ayrıca izolatların 783 (%78)'ü test edilen tüm ilaçlara duyarlı bulunurken, 221 (%22) izolat ise en az bir ilaca dirençli bulunmuştur. Bunlardan 11 (%1)'i, çok ilaca dirençli-TB (ÇİD-TB) izolatı olarak belirlenmiştir (Özen ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda ARB pozitifliği ile tespit oranı %4,7'dir. TB tanısında altın standart olan kültür oranımız ise %3'dür. Hem ARB hem de kültür pozitifliği ise %2,2 olarak saptanmıştır.

Tüberküloz Dairesi Başkanlığı'nun 2020 raporuna göre 2018'de antitüberküloz ilaç duyarlılığı bakılan

bütün MTBC izolatları içerisinde ÇİD-TB oranının %3,2 olduğu bildirilmiştir. Antitüberküloz ilaç direnç oranları ise INH (%12,6), RIF (%4,1), EMB (%3,1) ve SM (%10,4) olarak saptanmıştır (Tüberküloz Dairesi Başkanlığı, 2020). Bizim çalışmamızda ilaç dirençleri incelendiğinde, INH %6,7; RIF %1,7; EMB %0,8; SM %3,3 ve PZA %0,8 olarak bulunmuştur. Türkiye'de yapılmış olan başka çalışmalarda en fazla direncin INH ve SM ilaçlarına olduğu belirtilmiştir (Aslan ve ark., 2005). Yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da INH ve SM ilaçlarına direncin diğer ilaçlara oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Özmen E. ve ark., yaptığı çalışmada her dört antibiyotiğe karşı duyarlılığın %88,3 en az bir antibiyotiğe direnç oranının ise %11,7 olduğu bildirilmiştir (Özmen ve ark., 2017). Tuncer ve ark., yaptığı başka bir çalışmada ise 2001-2008 yılları arasında izole edilmiş MTBC suşlarının %84,7'i dört antitüberküloz ilaca karşı duyarlı bulunurken, %15,3'ünde en az bir antitüberküloz ilaca, %0,5'inde dört ilaca da direnç saptanmışlardır (Tuncer ve ark., 2012). Aynı çalışmada tek ilaca direnç oranı 2001-2008 yılları arasında sırasıyla %21,4, %16,3, %13,7; %17,4; %15,5; %25,6; %6,7 ve %7,4 olarak saptanmıştır. Gaziantep ilinde yapılan başka bir çalışmada MTBC pozitif suşların %73,3'ü dört ilaca karşı duyarlı, %26,7'si bir veya daha fazla ilaca karşı dirençli bulunmuştur. Dirençli suşların %19'unda bir ilaca, %6,9'unda iki ilaca ve %0,8'inde ise dört ilaca karşı direnç tespit edildiği bildirilmiştir (Eksi ve ark., 2009). Çalışmamızda 2013 ve 2018 yılları arasında izole edilmiş 120 pozitif MTBC suşunun 90'nunun (%75) her dört antibiyotiğe karşı direnç göstermediği görülmüştür. En az bir ilaca direnç oranı %19,2, iki ilaca direnç çalışmamızda görülmezken, üç ilaca direnç %2,5, dört ilaca da direnç oranı %2,5, beş ilaca direnç oranı ise %0,8 olarak bulunmuştur. Tek ilaca direnç oranlarına bakıldığında 2013 yılında direnç görülmezken 2014'te %15,4, 2015'de %8, 2016'da %5,6, 2017'de %28,6, 2018'de %5,9 olduğu tespit edilmiştir.

Çoklu ilaca direnç gösteren TB suşlarının ortaya çıkması, TB tedavisinde en önemli sorunlardan bir tanesidir. Dünya Sağlık Örgütü 2008'de Dünya genelinde 440.000 yeni ÇİD-TB vakasına rastlandığı ve 150.000 hastanın ÇİD-TB nedeniyle hayatını kaybettiğini, 2009'da da yeni TB vakalarının %3,3'nün ÇİD-TB ile enfekte olduğu belirtilmiştir (World Health Organization, 2010). Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapılan bir çalışmada ÇİD oranı %9,7 olarak bulunmuştur (Zer ve ark., 2007). Dünder ve ark., Kocaeli'de yaptıkları bir çalışmada ÇİD oranını %5, 2008'de ise %4 oranında tespit edilmiştir (Dünder ve Sönmez Taner, 2009). Verem Savaş Daire Başkanlığı'nun 2010 yılında ÇİD oranını %5,3 olarak raporlamıştır (Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı, 2010). İç Anadolu Bölgesinde yapılmış olan bir çalışmada ÇİD %10,4 oranında belirtilmiştir (Uçar ve ark., 2010). Terzi ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada ise ÇİD oranı %4,2 olarak ifade edilmiştir (Terzi ve ark., 2019). Çalışmamızda ise izole olarak INH ve RIF direncine

bağlı ÇİD-TB'ye rastlanmamış, çoklu ilaca dirençli 4 (%3,3) örneğin hiçbirinde YİD görülmemiş olup, rifampisin direnci görülen suşlarda %50 oranında YİD görülmüştür. 2013-2018 yılları arasındaki oransal düşüşler anlamlı bulunmamıştır. Çalışmalarda farklı ÇİD oranları görülmesinin sebebi olarak sosyo-ekonomik durum ve bölgeler arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülebilir.

Yapılan çalışmalara bakıldığında Türkiye'de TB direnç oranının yüksek seviyede olduğu görülebilir. Öncelikle TB hastaları takip- tedavisinde büyük rolleri olan verem savaş dispanserlerinin, hastanelerle ortak hareket etmesi gerekmektedir. Hastaneye veya başka sağlık merkezine gönderilen tüm şüpheli örneklerin ARB ve kültür yönteminin birlikte yapılması ve kültür pozitif sonuçlu materyallerde her hasta için en az bir kez direnç testi istemi yapılmalıdır.

İlimize ve çevre illere ait numunelerdeki pozitiflik oranları ülkemizin diğer pek çok yöresine göre düşük bulunmuştur. Bu düşük pozitifliğin; tanı anında çalışılan numune oranının düşük olmasına, antibiyotik tedavisi başladıktan sonra basil yükü azalan hasta numunelerinin değerlendirilmesine, yayma/kültür pozitif akciğer TB hastalarının tedavi takip sürecinde alınan mükerrer numunelerinin negatif olmasına ve son olarak da hastaların il dışı tanı olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Son olarak yöremizde daha kapsamlı TB çalışmalarının yapılması gerektiği, özellikle halkın ve sağlık çalışanlarının TB konusunda bilinçlendirilerek, buralarda daha sık TB taramalarının gerçekleştirilmesinin bu hastalığın insidansının düşmesine katkıda bulunabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamıza dair bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle laboratuvarımız ilimize ve çevre illere hizmet veren bir bölge laboratuvarı konumundadır. Çeşitli merkezlerden gelen tüm bu örnekler için verilere ulaşamadığı için çalışmamızda ikinci seçenek direnç oranları verilememiştir. Ayrıca elde edilen MTBC izolatlarında; yeteri kadar koloni ürememesi, mükerrer numunelerin varlığı ve çok sık antibiyogram istemi gibi durumlardan kaynaklı olmak üzere bazı izolatlarda antitüberküloz ilaç direnci bakılamamıştır. Ancak çalışmamız mevcut kısıtlılıklara rağmen, bölgenin genel direnç oranlarını ortaya koyması ve bu alanda yapılacak olan daha geniş çaplı çalışmalara da yol gösterici olması açısından önem arz etmektedir.

Etik Onay

Bu çalışmanın etik onayı 20.02.2020 tarihinde 2020/04 Karar Numarası ile Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (2014-KAEK-100) tarafından verilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder. Ayrıca bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Aslan G, Delialioğlu N, Emekdas G, Otağ F, Yıldız Ç, Çalikoğlu M. ve ark. (2005). *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının izoniazid, rifampisin, streptomisin ve etambutol duyarlılıklarının BACTEC yöntemi ile belirlenmesi, *ANKEM Dergisi*, 19(1), 43-47.
- Baylan O. (2011). Çok ilaca dirençli tüberkülozdan sonra yaygın ilaca dirençli ve tüm ilaçlara dirençli tüberküloz formları: Eski hastalığın yeni yüzleri. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 45(1), 181-95.
- Bilgiç H. (1991). Tüberküloz epidemiyolojisi. İçinde: Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Kocabaş A. (editör). Ankara, Emel Matbaası, 401-437.
- Deveci F, Muz MH, Kırac H. (2000). Elâzığ Verem Savaş Dispanseri'nde 1997 ve 1998 yıllarında izlenen 272 tüberkülozu olgunun değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları*, 11, 188-195.
- Dündar D, Sönmez Taner GG. (2009). *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Klinik Dergisi*, 22(2), 52-54.
- Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. (1999). Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *Jama*, 282: 677-86.
- Ekşi F, Zer Y, Karşılığil T, Bayram A, Balcı İ (2009). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının major anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Türkiye Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 39(3-4), 89-93.
- Fishman PA. (1998). Epidemiology of Tuberculosis. In: Alfred P. Fishman ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, USA, Mc-Graw Hill, 2431-2441.
- Kocabaş A, Burgut B, Kibaroglu, E Bozdemir N, Seydaoğlu G. (1994). Verem Savaşı Dispanserlerinde sürdürülen tüberküloz tanı ve tedavi çalışmalarının etkinliği (ön rapor). *Tüberküloz ve Toraks*, 42(2), 99-107.
- Martinez AN, Rhee JT, Small PM, Behr AM. (2000). Sex differences in the epidemiology of tuberculosis in San Francisco. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 4(1):26-31.
- Öz Y, Aslan M, Akşit F, Durmaz G, Kiraz N. (2012). *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi, *ANKEM Dergisi*, 26(1), 20-24.

- Özen N, Kula Atik T, Çetin Duran A. (2020). Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kültür ve ilaç duyarlılık test sonuçlarının analizi ve tüberküloz dışı mikobakterilerin dağılımının incelenmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 54(4), 559- 574.
- Özmen E, Aslan A, Uçar M, Aydın H, Yılmaz A. (2017). Erzurum Bölge Tüberküloz Laboratuvarında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları; *ANKEM Dergisi*, 31(2), 53-58.
- Tanriverdi Çaycı Y, Avan T, Bilgin K, Birinci A. (2020). Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi*, 27(2), 155-159.
- Terzi HA, Aydemir Ö, Karakeçe E, Köroğlu M, ve Altındiş M. (2019). *M. tuberculosis* Kompleks izolatlarının anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranlarında yıllara göre değişimi; *Sakarya. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(1), 47-56.
- Tevfik Ö. (2018). Latent Tüberküloz Enfeksiyonu ve Tedavisi. Trabzon, Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD) Yayınları.
- Tuncer İ, Türk Dağı H, Solgun G, Yüksekaya Ş, Akaya O, Arslan U. ve ark. (2012). Konya Bölge Tüberküloz Laboratuvarı'nda 2001-2008 yılları arasında soyutlanan mikobakteri suşlarının birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlara direnci. *Türkiye Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 42(1), 27-31.
- Tüberküloz Dairesi Başkanlığı (TDB), Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2020). Türkiye'de verem savaşı raporu 2020. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/yayinlarimiz/Raporlar/Turkiyede_Verem_Savasi_2020_Raporu.pdf (ET:20.10.2022).
- Tüberküloz Dairesi Başkanlığı (TDB), Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2019). Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/haberler/Tuberkuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi_Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_08.07.2019_YukseK_KB.pdf (ET:20.10.2022).
- Tüberküloz Dairesi Başkanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2020). Türkiye'de Verem Savaşı 2020 raporu. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/yayinlarimiz/Raporlar/Turkiyede_Verem_Savasi_2020_Raporu.pdf (ET:20.10.2022).
- Türkiye Ulusal Verem Savaşı Dernekleri Federasyonu (2001). Tüberküloz kontrolü ile ilgili mevzuat. <https://verem.org.tr/mevzuat/verem-tuberkuloz-ile-ilgili-mevzuat> (ET: 20.10.2022).
- Uçar E, Kılıç A, Ceyhan İ, Yılmaz S, Kılıç S, Tarhan G. ve ark. (2010). Ülkemizin yedi farklı bölgesinden 2003-2006 yılları arasında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının majör anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 44(1), 11-9.
- Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı (2010). Türkiye'de Verem Savaşı 2010 Raporu. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/dosya/raporlar/Turkiyede_Verem_Savasi_2010_Raporu.pdf?type=file (ET:20.10.2022).
- World Health Organization, Global Tuberculosis Programme. (2000). Framework for effective tuberculosis control. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/58717/WHO_TB_94.179.pdf?sequence=1&isAllowed=y (ET:20.10.2022).
- World Health Organization (WHO) (2010). Global tuberculosis report 2010. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44425/9789241564069_eng.pdf?sequence=1 (ET:20.10.2022).
- World Health Organization (WHO) (2021). Global tuberculosis report 2021. file:///C:/Users/The%20Asus/Downloads/9789240037021-eng.pdf (ET:20.10.2022).
- Zer Y, Çiçek H, Mehli M, Bayıl S, Balcı İ. (2007). Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2004-2006 yılları arasında tüberküloz hastalarından soyutlanan mikobakterilerin anti-tüberküloz ilaç direnci. *Klinik Dergisi*, 20(1), 20-22.