

**2002-2003 YILLARI ARASINDA İZOLE EDİLEN
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS KOMPLEKS SUŞLARINDA
PRİMER İLAÇ DİRENÇ ORANLARININ SAPTANMASI VE
1998-2001 VERİLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI***

DETECTION OF PRIMARY DRUG RESISTANCE RATES OF
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX STRAINS ISOLATED BETWEEN
2002-2003 YEARS AND COMPARISON WITH THE DATA OF
1998-2001 PERIOD

Orhan BAYLAN**, **Ali ALBAY****, **Özgül KISA****
Ömer Faruk TEKBAŞ***, **Ömer DENİZ******

ÖZET: Bu retrospektif çalışmada, hastanemizde Ocak 2002-Aralık 2003 tarihleri arasında tüberküloz (TB) şüpheli 2213 hastanın 151'inden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTK) suşlarının, ilk kuşak antitüberküloz (anti-TB) ilaçlara karşı primer ilaç direnç oranlarının saptanması ve Ocak 1998-Aralık 2001 tarihleri arasında elde edilen verilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Hem 1998 yılından 2003 yılına kadar geçen sürede her yıl ($p < 0.001$), hem de sadece 1998 ile 2003 yılları ($p < 0.029$) dikkate alındığında, anti-TB ilaçların tümüne karşı duyarlılık oranlarında anlamlı bir azalmanın olduğu izlenmiştir. Sadece 1998 ile 2003 yılları esas alındığında, gerek tek başına izoniazide (INH) direnç oranlarında ($p < 0.033$), gerekse INH ile herhangi bir ilacın kombinasyonuna karşı direnç oranlarında ($p < 0.007$) anlamlı bir artışın olduğu ve bu artışın, toplam herhangi bir ilaca (tek veya kombine) direnç oranına da yansıdığı ($p < 0.029$) görülmüştür. Özellikle son yıllarda INH'e karşı direnç oranlarının artış göstermesi, anti-TB ilaçlara direncin kontrol edilmesinde "direk gözetim altında tedavi yöntemi" gibi katı önlemlerin uygulanmasını gerekli kılmaktadır. Toplumdaki ilaca dirençli suşların yayılımlarını ortaya koymak, uygun ilaç rejimlerini belirlemek ve TB kontrol programlarının kalitesini değerlendirebilmek için anti-TB ilaç direnç taramaları, düzenli ve sürekli olarak yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Tüberküloz, antitüberküloz ilaç duyarlılığı, primer ilaç direnci.

* Bu çalışma, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde (19-23 Eylül 2004, Kuşadası-Aydın) poster olarak sunulmuştur.

** GATA Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

*** GATA Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara.

**** GATA Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Ankara.

ABSTRACT: In this retrospective study, it was aimed to evaluate the primary drug resistance rates of 151 *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC) strains against primary anti-tuberculosis (anti-TB) drugs, isolated from 2213 tuberculosis suspected patients between January 2002 to December 2003 in our hospital, and also to compare these results with the data obtained from our previous results between January 1998 to December 2001. It has been detected that there was a significant decrease in the susceptibility rates of MTC isolates to all anti-TB drugs both yearly from 1998 to 2003 ($p < 0.001$), and for the total of 1998 and 2003 years period ($p < 0.029$). When only the years 1998 and 2003 were taken into consideration, significant increases were found in any (one or more) combination of the drugs with isoniazid (INH), and only INH resistance rates ($p < 0.007$ and $p < 0.033$, respectively). Thus, naturally there was also an increase in resistance to total any drug resistance ($p < 0.029$). We suggest that strict measures such as "directly observed therapy" should be undertaken in order to prevent development of drug resistance particularly against INH. Regular and continuous screening of anti-TB drug resistance should be accomplished to survey the presence of drug resistant strains in the nation, to define the suitable drug regimens and to evaluate the quality of tuberculosis control programs.

Key words: Tuberculosis, antituberculosis drug susceptibility, primary drug resistance.

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), dünyada bilinen en eski hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), sorunun büyüklüğünü belirtmek amacıyla tarihinde ilk kez 1993 yılında "Global Acil Durum" adıyla tüm dünyayı bu hastalık için uyarmıştır. DSÖ, dünya nüfusunun 1/3'ünün *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTK) üyeleri ile enfekte olduğunu, her yıl sekiz milyon yeni TB hastasının ortaya çıktığını ve bu hastalıktan yaklaşık üç milyon kişinin öldüğünü tahmin etmektedir. Bu oran tüberkülozu, tüm dünyada enfeksiyöz etkene bağlı ölümlerin en başta gelen nedeni yapmaktadır¹⁻⁴.

Yetersiz kemoterapi görmüş bir TB hastasında direnç kazanmış olan bir MTK suşunun daha önce tedavi olmamış başka birini enfekte etmesiyle oluşan direnç tipine, primer ilaç direnci (PID) denir. Günümüzde MTK suşlarına karşı etkili çok az ilaç vardır ve ne yazık ki PID bulunan TB olguları gün geçtikçe artmaktadır⁵. İlaç direnci olan TB olguları, TB kontrol ve önleme programlarının başarısını tehdit eden temel faktörlerdir^{1,3,6}. MTK izolatlarının duyarlılık durumlarının güncel olarak saptanması, kısa dönemde tedavi protokollerini ayarlamak, uzun dönemde ise ulusal referans merkezlerinde verilerin toplanmasını ve uygulanacak politikaların belirlenmesini sağlamak için gereklidir. Bu yüzden bu konuda iyi planlanmış ve karşılaştırmalı çalışmalara sürekli ihtiyaç vardır.

Bugüne kadar yayınlanmış birkaç hastane temelli çalışmada, anti-TB ilaç direnç oranlarının yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir^{1,4-9}. Bu retrospektif çalışmanın amacı, hastanemizde Ocak 2002-Aralık 2003 tarihleri arasında izole edilen MTK suşlarının ilk kuşak anti-TB ilaçlara karşı primer direnç oranlarının belirlenmesi ve sonuçlarımızın daha önce yayınlanan bazı ulusal çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar ve Çalışma Planı: Çalışmaya, askeri personel ve aileleri, emekli personel ve Türkiye'nin farklı bölgelerinde askerlik hizmetlerini yapan kişiler alındı. Ocak 2002-Aralık 2003 dönemi mikobakteriyoloji laboratuvar kayıtlarımız ve hastaların klinik muayene ve anamnez kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirisinin daha önce anti-TB ilaç almamış olmasına dikkat edildi. Çalışmada, hastanemizin farklı bölümlerinde TB olduğundan şüphelenilen hastalardan alınan balgam ve diğer solunum sekresyonları, gastrik lavaj örnekleri, idrar, beyin omurilik sıvısı ve diğer vücut sıvıları ile biyopsi materyallerini içeren klinik örnekler değerlendirildi.

Klinik Örneklerin Dekontaminasyonu, İşleme Alınması ve Kültür İşlemleri: Örneklerin besiyerlerine ekim işlemlerinden önceki tüm ön işlemler ve anti-TB duyarlılık test işlemleri, BACTEC 460 TB (Becton Dickinson Diagnostic Instrument System, Sparks, MD, ABD) sisteminin gerektirdiği kriterlere uygun bir şekilde koruyucu giysi giyilerek "Class IIA/B3" biyolojik güvenlik kabinlerinde (Forma-Scientific Inc, Marietta, Ohio, ABD) gerçekleştirildi¹⁰. Mikobakterilerden farklı bakteri içermesi olası tüm örnekler, Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından önerilen %4 sodyum hidroksit-N-asetil L-sistein yöntemi kullanılarak inokülasyondan önce dekontamine edilerek işleme alındı; fosfat tamponu (pH: 6.8) ile nötralize edildikten sonra soğutmalı santrifüj ile 3000 rpm'de 15-20 dakika konsantre edildi ve süpernatant atıldı¹¹. Sediment, fosfat tamponu ile tekrar sulandırıldı ve BACTEC 460 TB yöntemi kullanılarak BACTEC 12B (Middlebrook 7H12 Broth) şişeleri içine inoküle edildi. İnokülasyon öncesi mikobakteri dışındaki kontaminasyondan kaçınmak için besiyerine polimiksin B, amfoterisin B, nalidiksik asit, trimetoprim ve azlosilin (PANTA) eklendi. BACTEC 12B şişeleri, 37°C'de inkübe edildi ve ilk üç hafta haftada üç kez, diğer üç hafta ise haftada bir kez BACTEC 460 TB cihazı kullanılarak okuma işlemi yapıldı. Büyüme indeksi (GI) ≥ 10 olan hastalar pozitif, altı haftanın sonunda GI < 10 olan hastalar ise negatif olarak değerlendirildi. Aside dirençli basil (ARB)'lerin varlığını göstermek amacıyla hem işleme alınmış örneklerden doğrudan, hem de üreme gösteren tüm 12B şişelerinden Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) ile boyanmış yayma preparatlar hazırlandı. Büyüme indeksi (GI) ≥ 10 olan hastaların pozitifliği, üreme olan 12B şişelerinden hazırlanan EZN boyalı preparatlarda ARB'lerin gösterilmesiyle doğrulandı.

Mikobakterilerin Tanımlanması: Non-tüberküloz mikobakteri (NTM) ve MTK üyelerinin ayrımı, BACTEC kitapçığına göre 5 μ l/ml p-nitro α -asetil-amino- β -hidroksi-propiofenon (NAP) varlığında MTK üyelerinin selektif baskılanması ile yapıldı¹⁰.

MTK İzolatlarının anti-TB İlaçlara Duyarlılıklarının Saptanması: MTK izolatlarının ilk kuşak anti-TB ilaçlara duyarlılık testi, BACTEC 460 TB ile test edildi. Kullanılan ajanlar ve BACTEC 12B besiyerinde son ilaç konsantrasyonları şu şekilde idi: İsoniazid (INH) 0.1 mg/L, streptomisin (SM) 2.0 mg/L, rifampisin (RIF) 2.0 mg/L ve ethambutol (ETB) 2.5 mg/L¹⁰.

Poli-ilaç direnci (PID), izolatın herhangi iki veya daha fazla ilk kuşak ilaca dirençli olması; multi-ilaç direnci (MİD) ise izolatın en azından INH ve RIF'e dirençli olması durumunda kullanıldı^{5,6,8,9,12,13}. Aynı hastanın farklı örneklerinden

elde edilen aynı duyarlılık paternine sahip birden fazla pozitif BACTEC kültürü olması durumunda, sadece tek suş çalışmaya dahil edildi, hem pulmoner hem de ekstrapulmoner izolatlara test edilmiş ise sadece pulmoner izolatin sonucu değerlendirmeye alındı.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel değerlendirme, Windows 10.0 SPSS programı kullanılarak ki-kare testi ile yapıldı, $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler, 1998-2001 yılları arasında yapılan çalışma⁶ ile şimdiki çalışmanın (2002-2003) verileri beraber değerlendirilerek yapıldı; böylece son altı yılın yıllar arasında (p_1) ve sadece 1998 ile 2003 yıllarında (p_2) görülen ilaç direnç oranlarındaki değişim irdelendi.

B U L G U L A R

Hastaların ve Klinik Örneklerin Özellikleri: Hastanemize 2002-2003 yıllarında başvurmuş TB şüpheli 2213 hastanın 151'inin (%6.8) kültüründe MTK üretilmiştir (2002'de 63/954 hasta; 2003'de 88/1259 hasta). Kültür pozitif 151 hastanın ortalama yaşı 33.1 ± 18.9 (yaş aralığı: 10-92) yıldır (2002'de 31.3 ± 17.3 ; 2003'de 34.3 ± 20.0 yıl). Hastalardan alınan örneklerin çoğu (2002'de %68.2; 2003'de %71.3), solunum yolu (balgam, bronkoalveolar lavaj ve transtrakeal aspirat) örnekleridir.

MTK İzolatlarının İlaç Direnci Paterni: Tablo I'de 1998'den 2003 yılına kadar izole edilen MTK suşlarının anti-TB ilaç dirençlilik sonuçları verilmiştir. Tüm dört ilaca duyarlı olan izolatların oranı, 2002-2003 dönemi için %80.8, 1998-2003 dönemi

Tablo I: Hastanemizde 1998-2003 Yılları Arasında İzole Edilen *M.tuberculosis* kompleks Suşlarının Antitüberküloz İlaç Dirençlilik Sonuçları*

Yıl	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Toplam	p_1^{**}	p_2^{**}
Hastaların sayısı	115 (%)	144 (%)	107 (%)	104 (%)	63 (%)	88 (%)	621 (%)		
Hepsi duyarlı	101 (87.8)	119 (82.6)	94 (87.9)	86 (82.7)	55 (87.3)	67 (76.1)	522 (84.1)	0,001	0,029
Toplam herhangi bir ID	14 (12.2)	25 (17.4)	13 (12.1)	18 (17.3)	8 (12.7)	21 (23.9)	99 (15.9)	0,072	0,029
Sadece SM dirençli	3 (2.6)	4 (2.8)	—	2 (2.0)	1 (1.6)	2 (2.3)	12 (1.9)	0,983	0,878
Sadece INH dirençli	5 (4.3)	8 (5.6)	5 (4.7)	7 (6.7)	5 (7.9)	11 (12.5)	41 (6.6)	0,187	0,033
Sadece RIF dirençli	1 (0.9)	2 (1.4)	—	—	—	1 (1.1)	4 (0.6)	0,927	1,000
Sadece ETB dirençli	2 (1.7)	5 (3.5)	2 (1.9)	1 (1.0)	—	2 (2.3)	12 (1.9)	0,723	1,000
Toplam tek ID	11 (9.6)	19 (13.2)	7 (6.5)	10 (9.6)	6 (9.5)	16 (18.2)	69 (11.1)	0,095	0,073
Toplam MID	—	—	3 (2.8) ^b	5 (4.8) ^b	1 (1.6) ^c	3 (3.4) ^d	12 (1.9)	0,686	—
INH+ETB	2 (1.7)	3 (2.1)	—	2 (1.9)	—	1 (1.1)	8 (1.3)	0,961	1,000
INH+SM+ETB	—	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.0)	—	—	3 (0.5)	0,969	—
INH+SM	—	1 (0.7)	2 (1.9)	—	1 (1.6)	1 (1.1)	5 (0.8)	0,871	—
SM+RIF	1 (0.9)	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—	—
SM+ETB	—	1 (0.7)	—	—	—	—	1 (0.2)	—	—
MID dışında toplam poli-ID	3 (2.6)	6 (4.2)	3 (2.8)	3 (2.9)	1 (1.6)	2 (2.3)	18 (2.9)	0,924	1,000
Herhangi bir SM direnci ^a	4 (3.5)	7 (4.9)	5 (4.7)	5 (4.8)	3 (4.8)	4 (4.5)	28 (4.5)	0,996	0,699
Herhangi bir INH direnci ^a	7 (6.1)	13 (9.0)	11 (10.3)	15 (14.4)	7 (11.1)	16 (18.2)	69 (11.1)	0,068	0,007
Herhangi bir RIF direnci ^a	2 (1.7)	2 (1.4)	3 (2.8)	5 (4.8)	1 (1.6)	4 (4.5)	17 (2.7)	0,477	0,242
Herhangi bir ETB direnci ^a	4 (3.5)	10 (6.9)	5 (4.7)	6 (5.8)	1 (1.6)	5 (5.7)	31 (5.0)	0,601	0,450

*: 1998-2001 yılları arasında saptanan oranlar Kısa ve arkadaşlarının⁶ çalışmasından alınmıştır.

** p_1 : 1998'den 2003 yılına kadar her yılın dikkate alındığı istatistiksel değerlendirme, p_2 : sadece 1998 ve 2003 yıllarının karşılaştırıldığı istatistiksel değerlendirme.

^a İzolatlar diğer antitüberküloz ilaçlara da dirençli olabilir.

^b MID'li izolatların ikisi, aynı zamanda ETB ve SM'ye de dirençlidir.

^c MID izolatı, aynı zamanda ETB ve SM'ye de dirençlidir.

^d MID'li izolatların birisi, aynı zamanda ETB ve SM'ye de dirençlidir.

için ise %84.1'dir. Tek bir ilaca karşı gelişen PİD'e bakıldığında, en yüksek direnç oranı INH'de bulunmuş (2002-2003 dönemi için %10.6, 1998-2003 dönemi için %6.6), bunu sırasıyla SM (%2.0, %1.9), ETB (%1.3, %1.9) ve RIF (%0.7, %0.6) takip etmiştir. Çalışmamızda 2002-2003 ve 1998-2003 dönemlerinde herhangi bir ilaca (tek veya kombine) karşı gelişen direnç oranları, sırasıyla INH için %15.2 ve %11.1, SM için %4.6 ve %4.5, ETB için %4.0 ve %5, RIF için ise %3.3 ve %2.7'dir.

TARTIŞMA

Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda MTK suşlarında elde edilen anti-TB ilaçlara direnç oranları oldukça farklılık göstermektedir (Tablo II). Ülkemizde son 50 yılda ilaca dirençli pulmoner tüberküloz prevalansının tedricen %22'den %39'a arttığı belirtilirken¹⁴, diğer yandan Uçar tarafından taranan 67 makalenin sonucuna göre ilk kuşak ilaçlara direnç oranlarında son 40 yıldır bir değişikliğin gözlenmediği vurgulanmıştır¹⁵.

Çoğu çalışmada olduğu gibi, çalışmamızda da en yüksek PİD oranı INH için bulunmuştur^{1,5,6,8,16,17}. Ancak daha az sayıdaki bazı çalışmalarda, en yüksek PİD oranı SM için bildirilmektedir^{7,12,18}. Toplam herhangi bir (tek veya kombine) ilaca karşı gelişen ilaç direnci oranımız yayınlanan bazı ulusal çalışmalardan^{5,7,8,16,17,19} daha düşük (2002-2003 dönemi için %19.2, 1998-2003 dönemi için %15.9), diğer bazı ulusal çalışmalarla^{1,6,12} ise benzer seviyededir. Çoğu çalışmada^{1,6,16,17} olduğu gibi, bizim çalışmamızda da tek ilaca en düşük direnç oranı RIF için bulunmuştur.

Çalışmamızda 2002 yılında bir (%1.6) hastadan, 2003 yılında ise üç (%3.4) hastadan MİD'li suş izole edilmiştir. MİD oranımız (2002-2003 dönemi için %2.6, 1998-2003 dönemi için %1.9), Türkiye'de yapılan bazı çalışmalardan^{5,7,8,16,19} daha düşük oranda bulunmuş iken diğer bazı çalışmalarla^{1,17} benzer seviyededir. Kılıçarslan ve arkadaşları⁹, MİD oranını daha önce tedavi olmamış yeni olgularda %3.1, tedavi olmuş eski hastalarda ise %18.5 olarak bulmuşlardır. Dye ve arkadaşları²⁰, dünya üzerinde MİD insidansını araştırmış ve Türkiye'de MİD'li TB insidansının %4.8 olduğunu bildirmişlerdir.

Test edilen tüm dört anti-TB ilaca direnç, 2002 (%1.6) ve 2003 (%1.1) yıllarında sadece birer izolatta saptanmıştır (2002-2003 döneminde %1.3, 1998-2003 döneminde %1.0). Bu sonuçlarımız, diğer çalışmalarla uyumludur (%0.3-1.5)^{1,8,12}. Kılıçarslan ve arkadaşları⁹, dört ilaca birden direnç oranını eski olgularda yüksek (5.6%), yeni olgularda ise düşük (%0.5) bulmuşlardır. Bu direnç oranları yetersiz tedavilere veya uygun olmayan rejimlerin kullanılmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda 2002-2003 yıllarında en az iki ilaca dirençli olan tüm izolatlarda INH direncinin varlığı gözlenmiştir. Bu çalışmamız, 1998-2001 dönemi çalışmamız⁶ ile beraber değerlendirildiğinde; RIF, ETB, SM direnç oranlarında anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, sadece tek INH direncinde tedrici bir yükselme olduğu (%4.3'ten %12.5) görülmüştür. Özellikle 2003'de artmış tek INH direnç yüksekliği, total ilaç direnç oranının yükselmesine neden olmuştur. Tek ilaca direnç oranımız (özellikle INH'ya karşı) yüksek olduğu halde, toplam PİD ve MİD oranımız düşüktür. RIF'e karşı kombine ilaç direnç oranı, 2002-2003 yılları arasında, önceki çalışmamızda⁶ (1998-2001) olduğu gibi, bu dört ilacın en düşük olanıdır. Dolayısıyla RIF direnci, hastanemizde MİD TB'nin iyi bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Tablo II: Bazı Ulusal Çalışmalarda Saptanan Antitüberküloz İlaç Dirençlilik Oranları (%)

PID/SİD/TİD*		Durmaz ve ark. ¹⁷	Haşcelik ve ark. ¹⁶	Balcı ve ark. ⁸	Kartaloğlu ve ark. ¹	Tahaoglu ve ark. ⁷	Kılıçaslan ve ark. ⁹	Bengisun ve ark. ⁵	Kısa ve ark. ⁶	Çalışmamız
PID/SİD/TİD*		PİD	TİD	TİD	PİD	PİD SID	PİD SID	TİD	TİD	PİD
Yıllar		2000	1995-2000	1995-1999	1999	1992	1999	1976-1997	1998-2001	2002-2003
Yöntemler		B460	B460	B460	B460	LJ*	LJ	LJ	B460	B460
Hastaların sayısı		88	2944	264	365	785 260	1046 324	3319	470	151
Tek İD	INH	10.2	8.1	7.6	10.1	1.0 4.6	ND ND	10.5	5.3	10.6
	SM	7.9	2.6	1.9	1.1	12.1 8.8	ND ND	7.0	1.9	2.0
	ETB	4.5	1.6	6.4	7.4	0.6 0	ND ND	NT	2.1	1.3
	RIF	0	1.3	2.3	0.3	2.7 5.3	1.6 4.6	6.9	0.6	0.7
Toplam tek İD		22.7	13.5	17.8	18.9	16.4 18.7	13.0 14.2	24.5	10.0	14.6
Herhangi bir İD	INH	15.9	24.7	33.0	14.8	5.1 30.0	8.6 25.3	21.9	9.8	15.2
	SM	15.9	9.9	8.7	2.5	20.6 31.9	17.0 20.9	19.9	4.5	4.6
	ETB	11.4	10.9	15.9	10.7	4.2 11.2	1.7 13.2	NT	5.3	4.0
	RIF	3.4	14.2	18.6	3.0	10.8 36.2	1.6 4.6	16.1	2.6	3.3
Toplam herhangi bir İD		33.0	30.4	40.2	23.8	26.6 53.4	19.9 40.4	39.2	14.9	19.2
MİD		2.3	16.9	19.7	2.7	11.4 21.5	3.1 18.5	5.8	1.7	2.6

İD: İlaç direnci; PİD: Primer ilaç direnci, SİD: Sekonder ilaç direnci, TİD: Toplam ilaç direnci (PİD+SİD), NT: Test edilmemiş, ND: Belirtilmemiş, LJ: Löwenstein Jensen besiyerinde agar proporsiyon yöntemi, B460: BACTEC 460 TB yöntemi.

Kliniğimizde yapılmış 1998-2001 dönemi önceki çalışmamız⁶ ile şu andaki çalışmamız (2002-2003) karşılaştırıldığında, MTK izolatlarının tüm anti-TB ilaçlara duyarlılık oranlarında, 1998'den 2003 yılına kadar her yıl ($p_1=0.001$) ve sadece 1998 ve 2003 yılları ($p_2=0.029$) esas alındığında anlamlı bir azalmanın olduğu saptanmıştır. Sadece 1998 (%6.1) ve 2003 (%18.2) yılları dikkate alındığında, herhangi bir INH (tek veya kombine) direnç oranında belirgin bir artışın olduğu gözlenmiştir ($p_2=0.007$). Tek INH'e direnç oranı, 1998 (%4.3) yılından 2003 (%12.5) yılına kadar geçen sürede tedrici olarak üç kat artmış ($p_2=0.033$) ve bunun sonucu olarak sadece 1998 (%12.2) ve 2003 (%23.9) yılları esas alındığında bu iki yıl arasında toplam herhangi bir (tek veya kombine) ilaç direnci oranında anlamlı artışa ($p_2=0.029$) neden olmuştur.

Yetersiz ilaç dozajı, kötü hasta uyumu, uygunsuz tedavi yaklaşımları, yetersiz ilaç emilimi gibi nedenler ilaç direncinin prevalansında artışa neden olmaktadır^{4,5,8}. Yüksek miktarda basil içerdiği için kaviteli lezyonları bulunan hastalar, yüksek ilaç direnç oranına sahiptir⁴. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da 1990'lardan sonra HIV pandemilerinin görülmesi ile anti-TB ilaç direnciyle daha sık karşılaşmıştır^{4,8}. Göç gibi geniş insan hareketleri ve artmış seyahatler de, geri kalmış ülkelere gelişmiş ülkelere dirençli suşların yayılımına neden olmuştur^{1,8}. Yüksek ilaç direnci açısından diğer yüksek riskli gruplar, bağışıklık sistemi baskılanmış, sosyoekonomik yönden fakir, varoşlarda oturan veya evsiz kişilerdir⁴. Askeri birlikler gibi yakın temasta yaşayan insanlar arasında ilaç direncinin düzenli olarak taranması ve bu kişilerin tedavisi oldukça önemlidir¹.

Ülkeden ülkeye, hatta aynı ülkede bölgeden bölgeye anti-TB ilaç direnç oranları değişmektedir⁷. İlk kuşak ilaçlara duyarlılık oranları arasındaki farklılıklar, ulusal veya merkezi ilaç rejimlerinin farklı olmasına, anti-TB duyarlılık testlerinde farklı standart ilaç konsantrasyonları kullanılmasına, laboratuvarların metodolojik farklılıklarına, güncel TB kontrol politikalarındaki yetersizliklere, hasta özelliklerindeki ya da hastaların sosyoekonomik ve eğitim düzeylerindeki farklılıklara bağlanabilir^{6,9}.

İlaç duyarlılık testi olarak agar dilüsyon yöntemi kullanıldığında, birçok problem ortaya çıkabilir. İnokulum yanlış ayarlanabilir, dirençli mutantlar yanlış sonuçlara neden olabilir, bazı suşların üremesi yetersiz olabilir, bazı ilk kuşak anti-TB ilaçların aktivitesi protein bileşenlere bağlanmaları yüzünden azalabilir. Aynı zamanda, radyometrik yöntemlerin katı besiyerinde yapılan klasik yöntemlere göre daha çabuk sonuç vermesi nedeniyle CDC, anti-TB ilaç duyarlılık testinde radyometrik yöntemleri önermektedir^{11,21}. Türkiye'de bazı anti-TB ilaç direnç çalışmaları, BACTEC 460 TB ile gerçekleştirilmiş iken^{1,6,8,16,17}, diğerleri Löwenstein Jensen besiyerinde agar proporsiyon yöntemini^{5,7,9,12} kullanmıştır. Agar proporsiyon yönteminin dezavantajları dikkate alınarak çalışmamızda BACTEC radyometrik sistemi kullanılmıştır.

Son yıllarda hastanemizde INH'e karşı artan direnç oranlarını engellemek için hastalarda doğrudan gözetim altında tedavi gibi ciddi önlemler alınmalıdır. Toplumdaki ilaca dirençli suşların yayılımlarını ortaya koymak, uygun ilaç rejimlerini belirlemek ve TB kontrol programlarının kalitesini değerlendirebilmek için anti-TB ilaç direnç taramaları, düzenli ve sürekli olarak yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kartaloglu Z, Bozkanat E, Ozturkeri H, Okutan O, Ilvan A: Primary antituberculosis drug resistance at Turkish Military Chest Diseases Hospital in Istanbul. *Med Princ Pract* 2002, 11: 202-205.
2. Kanchana MV, Cheke D, Natyshak I, Connor B, Warner A, Martin T: Evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for the recovery of mycobacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000, 37: 31-36.
3. Kisa O, Albay A, Bedir O, Baylan O, Doganci L: Evaluation of FASTPlaqueTB-RIF™ for determination of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003, 7: 284-288.
4. Saydam CC, Cavusoglu C, Burhanoglu D, Ozkalay N, Badak FZ, Bilgic A: Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* strains to first-line and second-line antituberculosis drugs in Ege University Hospital. *Turk J Med Sci* 2001, 31: 395-400.
5. Bengisun S, Karnak D, Palabiyikoglu I, Saygun N: *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in Turkey, 1976-1997. *Scand J Infect Dis* 2000, 32: 507-510.
6. Kisa O, Albay A, Baylan O, Balkan A, Doganci L: Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A retrospective study from a 2000-bed teaching hospital in Ankara, Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 2003, 22: 456-457.
7. Tahaoglu K, Kizkin Ö, Karagöz T, Tor M, Partal M, Şadoglu T: High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. *Tuber Lung Dis* 1994, 75: 324-328.
8. Balcı I, Dikensoy O, Bayram A, Filiz A: Drug-resistant tuberculosis at the University Hospital in Gaziantep, South-eastern Turkey. *J Int Med Res* 2000, 28: 300-306.
9. Kilicaslan Z, Albal H, Kıyan E, Aydemir N, Seber E: Drug resistance in pulmonary tuberculosis in Istanbul. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002, 21: 763-764.

10. Siddiqi SH: BACTEC 460 TB system product and procedure manual (Revision E). May 1996. Becton Dickinson Diagnostic Instrument System, Sparks, MD, USA.
11. Kent P, Kubica GP: Public health mycobacteriology: A guide for the level III laboratory, p: 1-207. 1985, US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control, Atlanta, Ga.
12. Kart L, Altın R, Tor M, Gulmez I, Oymak SF, Atmaca HM, Erdem F: Antituberculosis drug resistance patterns in two regions of Turkey: a retrospective analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2002, 1: 6.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı. <http://www.verem.saglik.gov.tr>.
14. Akcan Y, Tuncer S, Unal S: Multidrug resistant tuberculosis. *J Drug Therapy* 1997, 10: 25-29.
15. Uçar ES: Tüberkülozda klinik direnç ve tedavi problemleri. *Ankem Derg* 1994, 8: 207-215.
16. Hascelik G, Ercis S, Ozakin C, et al: Is *Mycobacterium tuberculosis* still a problem in Turkey? American Society for Microbiology, 101st General Meeting, May 20-24, 2001. Orlando, Fl, USA. Abstract Book, p: 235.
17. Durmaz R, Ozerol IH, Durmaz B, Gunal S, Senoglu A, Evliyaoglu E: Primary drug resistance and molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients in a population with high tuberculosis incidence in Turkey. *Microbial Drug Resistance* 2003, 9: 361-366.
18. Dilber E, Gocmen A, Kiper N, Ozcelik U: Drug-resistant tuberculosis in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2000, 42: 145-147.
19. Sevim T, Aksoy E, Atac G, et al: Treatment adherence of 717 patients with tuberculosis in a social security system hospital in Istanbul, Turkey. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002, 6: 25-31.
20. Dye C, Espinal MA, Watt CJ, Mbiaga C, Williams BG: Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2002, 185: 1197-1202.
21. Tokars JI, Rudnick JR, Kroc K, et al: U.S. hospital mycobacteriology laboratories: Status and comparison with state public health department laboratories. *J Clin Microbiol* 1996, 34: 680-685.