

ÜLKEMİZİN YEDİ FARKLI BÖLGESİNDEN 2003-2006 YILLARI ARASINDA İZOLE EDİLEN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* SUŞLARININ MAJÖR ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARA DİRENÇ ORANLARI

RESISTANCE RATES TO MAJOR ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* STRAINS ISOLATED FROM SEVEN DIFFERENT REGIONS OF TURKEY IN 2003-2006 PERIOD

Ergün UÇAR¹, Abdullah KILIÇ², İsmail CEYHAN³, Soner YILMAZ², Selim KILIÇ⁴,
Gülnur TARHAN³, Hülya ŞİMŞEK³, Ülgen GÜLLÜ⁵, Ahmet Celal BAŞUSTAOĞLU¹

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Ankara.

² Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara. (abkili@ata.edu.tr)

³ Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Tüberküloz ve Araştırma Laboratuvarı, Ankara.

⁴ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara.

⁵ T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı, Ankara.

ÖZET

Tüm dünyada en önemli enfeksiyonlar arasında yer alan tüberkülozun etkeni olan *Mycobacterium tuberculosis*'de çoklu ilaç direnci evrensel bir sorundur ve özellikle tüberküloz kontrol programlarının yetersiz kaldığı bölgelerde artış göstermektedir. Bu çalışmanın amacı, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Referans ve Araştırma Laboratuvarına gönderilen ve ülkemizin 7 farklı bölgesinde yer alan 62 ildeki hastalara ait örneklerden izole edilen *M.tuberculosis* suşlarının majör antitüberküloz ilaçlara karşı direnç oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesidir. Hastaların %7.6'sı çocuk, %92.4'ü erişkin olup %76.2'si erkek, %23.8'i kadındır. Çalışmada, 885 (%81.1) balgam, 49 (%4.5) mide sıvısı, 43 (%3.9) plevra sıvısı, 30 (%2.7) idrar, 22 (%2) bronkoalveoler lavaj ve 62 (%8.5) diğer (beyin omurilik sıvısı, lenf nodu, apse, akciğer dokusu) örneklerden izole edilen toplam 1091 *M.tuberculosis* suşunun izoniazid (INH), rifampisin (RMP), streptomisin (SM) ve etambutol (EMB)'e karşı duyarlılıkları Löwenstein-Jensen besiyerinde proporsiyon yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. İzolatların 392'si İç Anadolu, 146'sı Karadeniz, 419'u Ege, 28'i Akdeniz, 20'si Marmara, 64'ü Doğu Anadolu ve 21'i Güneydoğu Anadolu bölgelerinden gelen örneklerden elde edilmiştir. Suşların 88'i 2003, 114'ü 2004, 341'i 2005 ve 548'i 2006 yılında izole edilmiştir. Çalışmamızda *M.tuberculosis* suşlarının %14.2 (264/1091)'si test edilen ilaçlardan en az birisine dirençli bulunmuş; INH, RMP, EMB ve SM'ye karşı direnç oranları sırasıyla %12.3, %10.1, %6 ve %15.8 olarak saptanmıştır. Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) oranı dört yıllık dönem içinde %10 olarak belirlenmiş; bu oranın çocuklar, erişkinler, erkekler ve kadınlar için sırasıyla; %13.2, %9.7,

%10.1 ve %9.6 olduğu izlenmiştir. ÇİD-TB oranlarının cinsiyet, yaş ve yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği ($p > 0.05$), ancak bölgeler arasında saptanan oranların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Sonuç olarak bu çalışma ile, ülkemizde tüberkülozun kontrolü ve tedavi başarısı açısından yol gösterici olabilecek epidemiyolojik verilerin oluşturulmasına katkıda bulunulabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: *Mycobacterium tuberculosis*, ilaç direnci, majör antitüberküloz ilaçlar.

ABSTRACT

Multi-drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB) is a global problem and has increased especially in areas where tuberculosis control programmes are inefficient. The aim of this study was to detect the resistance rates against isoniazide (INH), rifampisin (RMP), ethambutol (EMB) and streptomycin (SM) in *M.tuberculosis* strains collected from 7 different regions including 62 cities and sent to Refik Saydam Hygiene Center National Tuberculosis Reference and Research Laboratory. Of the patients included, 7.61% were children, 92.39% were adults; 76.16% were male and 23.84% were female. These strains were isolated from sputum ($n = 885$, 81.11%), gastric lavage ($n = 49$, 4.49%), pleural fluid ($n = 43$, 3.94%), urine ($n = 30$, 2.74%), bronchoalveolar lavage ($n = 22$, 2.01%), and other clinical samples ($n = 62$, 8.46%) such as cerebrospinal fluid, lymph node, abscess material, lung tissue. The susceptibilities of the 1091 *M.tuberculosis* strains against the major anti-tuberculosis drugs were determined by the proportion method in Löwenstein-Jensen medium. Three hundred ninety two of the isolates were from Central Anatolia, 146 from Black Sea, 419 from Aegean, 28 from Mediterranean, 20 from Marmara, 64 from Eastern Anatolia and 21 from South Eastern Anatolia regions of Turkey. The distribution of the strains according to years were as follows: 88 in 2003, 114 in 2004, 341 in 2005 and 548 in 2006. Resistance to at least one of the drugs tested was found in 264 (14.20%) strains. Overall drug resistance rates to INH, RMP, EMB and SM were 12.3%, 10.1%, 6% and 15.8%, respectively. MDR-TB rate was 10% for this 4 years study period. MDR-TB rate was detected as 13.2%, 9.7%, 10.1% and 9.6% in children, adult, male and female patients, respectively. MDR-TB rate did not exhibit a statistically significant difference in terms of sex, age and study years ($p > 0.05$). However, this rate showed statistically significant difference in terms of geographical regions ($p < 0.05$). This study emphasized that regular surveillance of *M.tuberculosis* resistance to the major anti-tuberculosis drugs will provide valuable data for the effective national control and treatment of tuberculosis.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, drug resistance, major anti-tuberculosis drugs.

GİRİŞ

Bilinen en eski hastalıklardan biri olan tüberküloz, etkenin 1882 yılında tanımlanmasına ve uygun tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine rağmen mortalitesi halen yüksek olan önemli enfeksiyonlar arasında yer almaya devam etmektedir¹. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tahminlerine göre, dünyada her üç insandan biri *Mycobacterium tuberculosis* ile enfektidir ve yılda yaklaşık 2 milyonu ölümle sonuçlanan 8 milyon civarında yeni tüberküloz olgusu ortaya çıkmaktadır². Yeni olguların saptanma oranına göre ilk beş sırayı alan ülkeler; Hindistan, Çin, Endonezya, Güney Afrika ve Nijerya'dır. Bu oran kıtalara göre değerlendirildiğinde, Asya (%55) ve Afrika (%31) ilk iki sırayı almaktadır³. DSÖ Avrupa ülkeleri raporuna göre ise, Avrupa kıtası ülkelerinde 2006 yılında 422.830 tüberküloz olgusunun tespit edildiği (her 100.000'de 48) bildirilmiştir. Yedi ülkenin dahil ol-

duğu Balkan ülkelerinden 2006 yılında bildirilen 26.911 tüberküloz olgusunun %76'sı Türkiye'den rapor edilmiştir⁴. Türkiye'de Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı (VSDB) 2006 yılı verilerine göre hasta sayısı 20.526 (28/100.000 nüfus), yeni hasta sayısı ise 18.544'tür⁵. DSÖ Türkiye raporuna göre de 2006 yılı için tahmini hasta sayısı 21.752 (insidans 29/100.000), 2005 ile 2006 yılları arasındaki artış oranı %1.7 ve ölen hasta sayısı 3475 civarında (4.7/100.000 nüfus) tahmin edilmektedir⁶.

Tüberküloz, izoniazid (INH), rifampisin (RMP), etambutol (EMB) ve streptomisin (SM) gibi majör ilaçlarla yarım asırdan beri tedavi edilmesine rağmen, antitüberküloz ilaç direnci önemli bir sorun oluşturmaktadır⁷. *M.tuberculosis* izolatlarında ilaç direnci evrensel bir sorundur. Birinci grup antitüberküloz ilaçlarından INH ve RMP direnci gösteren izolatlar çok ilaca dirençli olarak tanımlanmaktadır. Tüberküloz ilaç direnci, özellikle tüberküloz kontrol programlarının zayıf olarak uygulandığı bölgelerde yüksek oranda artış göstermektedir¹. DSÖ 2002-2006 yılları arasında 81 ülke ve 91.577 hastadan topladığı verilere göre, çok ilaca dirençli-tüberküloz (ÇİD-TB) oranının, tüm olguların %5.3'ünü oluşturduğunu bildirmiştir. Azerbaycan, Moldova, Rusya ve Çin'in de içinde bulunduğu 14 ülkede ise oranın %6'nın üzerinde olduğu vurgulanmıştır. Bu bilgiler temelinde DSÖ'nün 2008 raporunda, her yıl 490.000 yeni olgu oluşacağı ve bunların 110.000'inin ölümle sonuçlanacağı tahmin edilmektedir⁸. DSÖ 2006 Türkiye raporuna göre ise, yeni tüberküloz olgularında ÇİD-TB oranı %1.4 olarak, önceden tedavi edilmiş olanlarda %11 olarak tahmin edilmektedir⁶. VSDB 2008 raporuna göre de 2006 yılında 4846 hastaya ilaç duyarlılık testi yapılmış ve ÇİD-TB oranı %5.1 olarak bulunmuştur⁵.

Tüberküloz ilaç direncinin tespit edilmesinde çeşitli fenotipik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin yüksek olmasına ve hızlı sonuç vermelerine rağmen, antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkların belirlenmesinde DSÖ sıvı ve agar proporsiyon yöntemi gibi katı fazlı yöntemleri önermektedir⁹.

Bu çalışmanın amacı, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Referans ve Araştırma Laboratuvarında 62 il ve 7 farklı bölgeden toplanmış 1091 *M.tuberculosis* izolatının Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerinde proporsiyon yöntemi kullanılarak INH, RMP, SM ve EMB gibi birinci grup antitüberküloz ilaçlara olan direnç oranlarının tespit edilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada, Ocak 2003-Aralık 2006 tarihleri arasında ülkemizin 7 farklı bölgesinde bulunan 62 ilden Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Referans ve Araştırma Laboratuvarına gönderilen 885 (%81.1) balgam, 49 (%4.5) mide sıvısı, 43 (%3.9) plevra sıvısı, 30 (%2.7) idrar, 22 (%2) bronkoalveoler lavaj ve 62 (%8.5) diğer (beyin omurilik sıvısı, lenf nodu, apse, akciğer dokusu) örneklerden izole edilen *M.tuberculosis* suşlarına ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi. LJ besiyerinde üreyen mikobakteriler, koloni morfolojileri, ısıya dayanıklılık, katalaz negatifliği, nitrat redüksiyonu, niasin ve üreaz testleri pozitifliğine göre *M.tuberculosis* olarak tanımlandı¹⁰. Top-

lam 1091 izolatın yıllara göre dağılımları; 2003 yılında 88, 2004 yılında 114, 2005 yılında 341 ve 2006 yılında 548 suş şeklinde idi. İzolatların 392'si İç Anadolu, 146'sı Karadeniz, 419'u Ege, 28'i Akdeniz, 20'si Marmara, 64'ü Doğu Anadolu ve 21'i Güneydoğu Anadolu bölgelerinden gelen örneklerden elde edildi. Suşların %7.6'sı çocuk, %92.4'ü erişkin hastalardan izole edilmiş olup, olguların %76.2'si erkek, %23.8'i kadındı. Hastaların tedavi öykülerine ulaşılamadığı için primer ve sekonder direnç oranları ayırtılamadı.

İzolatların 4 majör antitüberküloz ilaca karşı duyarlılıklarının belirlenmesi LJ besiyeri kullanılarak proporsiyon yöntemi ile yapıldı^{11,12}. INH (0.1, 0.2, 1 µg/ml), RMP (20, 40, 60 µg/ml), SM (2, 4, 8 µg/ml) ve EMB (2, 4, 8 µg/ml) gibi majör antitüberküloz ilaçlar belirtilen konsantrasyonlarda LJ besiyerine eklendi. Test edilecek izolatlar öncelikle LJ besiyerinde saf olarak üretildi, %0.85'lik serum fizyolojik içerisinde süspanse edildi ve McFarland 1 bulanıklık değerinde bakteri süspansiyonu hazırlandı. Bu süspansiyondan 10⁻² ve 10⁻⁴ dilüsyonlar hazırlanarak her bir dilüsyondan 200 µl olacak şekilde antibiyotik içeren ve içermeyen besiyerlerine ekildi. Aynı zamanda kontaminasyon kontrolü için çikolata/koyun kanlı agar besiyerine ekim yapıldı. Besiyerleri 37°C'de, %5-10 CO₂'li ortamda 3 hafta inkübe edildi. Hem ilaçlı hem de ilaçsız besiyerinde oluşan üremeler 2. haftadan sonra kontrol edildi ve 3. hafta sonunda üreme olan besiyerindeki koloniler değerlendirildi. Kontrol besiyerine göre antibiyotikli besiyerlerinde ≥ %1 üremenin saptanması halinde izolat dirençli olarak kabul edildi. *M.tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) suşu kontrol olarak kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.5 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak yüzde verildi. Karşılaştırılan grupların direnç durumları arasındaki farkın istatistiksel önemliliğinin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik için sınır değer p< 0.05 kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda, 1091 izolatın 827 (%75.8)'si test edilen tüm majör antitüberküloz ilaçlara duyarlı bulunurken, 264 (%14.2)'ü test edilen ilaçlardan en az birine dirençli olarak saptanmıştır. Tek başına INH, RMP, EMB ve SM'nin direnç oranları sırasıyla %12.3, %10.1, %6 ve %15.8 olarak belirlenmiştir. Dört yıllık dönem içinde ÇİD-TB oranı %10 olarak bulunmuştur. Bu oran çocuklar, erişkinler, erkekler ve kadınlar için sırasıyla; %13.2, %9.7, %10.1 ve %9.6 olarak saptanmıştır. Bölgeler arasında değerlendirme yapıldığında; en düşük ÇİD-TB oranının Ege Bölgesi'nde (%4.3), en yüksek oranın ise Akdeniz Bölgesi'nde (%39.3) saptandığı görülmüştür. ÇİD-TB oranları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; cinsiyet, yaş ve yıllar arasında bir fark gözlenmezken (p> 0.05), bölgeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu izlenmiştir (p< 0.05). En az bir ilaca direnç oranları yıllara göre değerlendirildiğinde ise, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir (p< 0.05). Elde edilen direnç oranları yıllara göre Tablo I'de, yaş ve cinsiyete göre Tablo II'de, bölgelere göre Tablo III'te verilmiştir.

Tablo I. *Mycobacterium tuberculosis* İzolatlarının Yıllara Göre Majör Antitüberküloz İlaçlara Karşı Direnç Oranları

İlaç	2003 (n= 88)		2004 (n= 114)		2005 (n= 341)		2006 (n= 548)		Total (n= 1091)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
INH	12	13.6	16	14	54	15.8	52	9.5	134	12.3	0.038
RMP	11	12.5	15	13.2	38	11.1	46	8.4	110	10.1	0.272
EMB	3	3.4	22	19.3	20	5.9	24	4.4	69	6.3	< 0.001
SM	33	37.5	26	22.8	44	12.9	69	12.6	172	15.8	< 0.001
INH-RMP	6	6.8	10	8.8	33	9.7	28	5.1	77	7.05	0.064
INH-RMP- EMB-SM	3	3.4	6	5.3	10	2.9	13	2.4	32	2.9	0.415
ÇİD-TB	9	10.2	16	14	43	12.6	41	7.5	109	9.98	0.074
En az bir ilaca direnç	41	46.6	40	35.1	82	24	101	18.4	264	24.2	< 0.001

INH: İzoniazid, RMP: Rifampisin, EMB: Etambutol, SM: Streptomisin, ÇİD-TB: Çok ilaca dirençli-tüberküloz.

Tablo II. *Mycobacterium tuberculosis* İzolatlarının Yaş ve Cinsiyete Göre Majör Antitüberküloz İlaçlara Karşı Direnç Oranları

İlaç	Çocuk (n= 83)		Erişkin (n= 1008)		p	Erkek (n= 831)		Kadın (n= 260)		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
INH	13	15.6	121	12	0.329	100	12	34	13.1	0.655
RMP	9	10.8	101	10	0.811	87	10.5	23	8.8	0.448
EMB	5	5.95	64	6.3	0.907	56	6.7	13	5	0.315
SM	14	16.9	158	15.7	0.774	126	15.2	46	17.7	0.329
INH-RMP	8	9.6	69	6.8	0.340	58	6.97	19	7.3	0.857
INH-RMP- EMB-SM	3	3.6	29	2.9	0.730	26	3.1	6	2.3	0.493
ÇİD-TB	11	13.2	98	9.7	0.303	84	10.1	25	9.6	0.817
En az bir ilaca direnç	23	27.7	241	23.9	0.437	203	24.4	61	23.5	0.751

INH: İzoniazid, RMP: Rifampisin, EMB: Etambutol, SM: Streptomisin, ÇİD-TB: Çok ilaca dirençli-tüberküloz.

TARTIŞMA

Tüberküloz hastalığının epidemisi ve hastalığın kontrolündeki gelişmeler 1997 yılından beri DSÖ tarafından değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme 1990 yılından itibaren tüberküloz hastalığının insidans, prevalans ve mortalitesinin tahmin edilmesini de kapsamıştır. DSÖ çalışmalarının en önemli hedefi 1990 yılı rakamları ile 2015 yılı rakamları karşılaştırıldığında ölüm oranları ve prevalansın yarıya indirilmesi, insidansın durdu-

Tablo III. *Mycobacterium tuberculosis* İzolatlarının Bölgelere Göre Majör Antitüberküloz İlaçlara Karşı Direnç Oranları

İlaç	İç Anadolu (n= 392)		Karadeniz (n= 146)		Ege (n= 419)		Akdeniz (n= 28)		Marmara (n= 20)		Doğu Anadolu (n= 64)		Güneydoğu Anadolu (n= 21)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
INH	48	12.2	30	20.5	33	7.9	9	32.1	4	20	6	9.3	4	19.04	< 0.001
RMP	38	9.7	25	17.1	29	(6.9	9	32.1	3	15	5	7.8	1	4.8	< 0.001
EMB	23	5.9	20	13.7	15	3.6	6	21.4	2	10	3	4.7	0		< 0.001
SM	69	17.6	28	19.2	51	12.1	9	32.1	4	20	5	7.8	6	28.6	0.006
INH-RMP	28	7.1	18	12.3	15	3.6	7	25	3	15	5	7.8	1	4.8	< 0.001
INH-RMP-EMB-SM	13	3.3	8	5.5	3	0.7	4	14.3	1	5	3	4.7	0		< 0.001
ÇİD-TB	41	10.4	26	17.8	18	4.3	11	39.3	4	20	8	12.5	1	4.8	< 0.001
En az bir ilaca direnç	105	26.8	47	32.2	77	18.4	13	46.4	6	30	7	10.9	9	42.8	< 0.001

INH: İzoniazid, RMP: Rifampisin, EMB: Etambutol, SM: Streptomisin, ÇİD-TB: Çok ilaca dirençli-tüberküloz.

rulması ve tersine çevrilmesidir. Son DSÖ raporlarına göre 2003 yılından beri tüm dünyada tüberküloz insidansında düşmeler meydana gelmektedir. Buna paralel olarak prevalans ve ölüm oranlarında da azalmalar olmaktadır. DSÖ neredeyse Asya kıtasının bazı bölgeleri (tüm olguların %55'i) ve Afrika kıtası (tüm olguların %31'i) haricindeki diğer tüm bölgelerde hedeflerini yakalayabilmiştir. Bazı Afrika ülkeleri nüfusuna oranla yüksek sayıda tüberküloz olguları bildirmektedirler. Örneğin; Güney Afrika, dünya nüfusunun %0.7'sini oluşturmalarına rağmen insan immünyetmezlik virusu (HIV) pozitif tüberküloz olgularının oranı %28'dir³. Avrupa Birliği'nin 34 ülkesinde 2006 yılında toplam 89.032 tüberküloz olgusu (17/100.000) bildirilmiş, en yüksek oranın Romanya, Bulgaristan ve Baltık ülkelerinde olduğu ifade edilmiştir. Balkan ülkelerinde ise en yüksek oran Bosna Hersek'e aittir¹³. VSDB verilerine göre yıllar içinde Türkiye oranlarında düşmeler olmuştur. 1991 yılında tüberküloz olgu hızı 44/100.000 iken 2006 yılında bu oran 25.4/100.000'e kadar gerilemiştir⁵. ÇİD-TB oranları değerlendirildiğinde ise, tüm dünyada en yüksek oranlar Azerbaycan, Moldova, Ukrayna, Rusya ve Özbekistan'dan sırasıyla; %22.3, %19.4, %16, %15 ve %14.8 olarak rapor edilmektedir^{8,13}. Bu oran özellikle Kore, Peru ve Rusya'nın bazı bölgelerinde artışlar gösterirken, Hong Kong ve Amerika Birleşik Devletleri'nde azalmalar göstermiştir⁸. Avrupa'da ise özellikle Baltık ülkelerinden bildirilen oranlar (%15-19) diğer ülkelere göre yüksektir¹³. DSÖ 2006 yılı Türkiye verilerine göre INH, RMP, EMB ve SM için dirençli olgu sayısı sırasıyla; 613 (%12.6), 326 (%6.7), 241 (%5) ve 469 (%9.7); ÇİD-TB olgu sayısı ise 249 (%5.1)'dur⁸.

Türkiye'de farklı yıllarda olmak üzere tedavi öyküsü gözetmeksizin tüberküloz hastalarından izole edilen *M.tuberculosis* izolatlarında majör antitüberküloz ilaçlara olan direnç oranları çalışılmıştır^{10,13-24}. Çeşitli bölgelerde yapılan bu çalışmalarda elde edilen direnç oranları; INH için %4.2-33, RMP için %1.2-22.6, EMB için %0-18.8 ve SM için %1.5-29.0 arasında, ÇİD-TB ise %3.8-14.7 oranları arasında değişmektedir. Direnç oranlarının bölgeler arasında önemli farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Örneğin; Mersin ve Trabzon'da ÇİD-TB oranları sırasıyla %10.7 ve %14.7 olarak tespit edilirken^{17,24}, Edirne ve Sivas'ta bu oranlar sırasıyla %3 ve %3.8 olarak bildirilmiştir^{20,23} (Tablo IV). Bizim çalışmamızda da INH, RMP, EMB, SM ve ÇİD-TB oranları sırasıyla %12.3, %10.1, %6, %15.8 ve %10 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda en yüksek ÇİD-TB direnç oranı %39.3 ile Akdeniz Bölgesi'nde (n= 419) saptanırken, en düşük oran %4.3 ile Ege Bölgesi'nde (n= 28) saptanmıştır. Birbirine benzer coğrafi ve demografik özellikler gösteren bu iki bölge arasındaki farklılığın, bölgelerden elde edilen suş sayıları arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. ÇİD-TB oranları yıllara göre değerlendirildiğinde ise, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p > 0.05$), en az bir ilaca direnç oranlarında yıllara göre azalma görülmektedir ($p < 0.05$).

Tüberküloz enfeksiyonunun yaş ve cinsiyet ile ilişkili olduğu düşünülmektedir²⁵. Zira hastaların yaklaşık %75'i ekonomik olarak üretken oldukları 15-25 yaşları arasındadır ve birçok ülkede tüberküloz oranı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir^{25,26}. Çalışmamızda da, hastaların %76.6'sı erkek olup %92.3'ü erişkin hastalardan oluşmuştur; ancak izolatların direnç oranlarında yaş ve cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo IV. Türkiye’de Çeşitli Bölgelerde Yapılan Direnç Çalışmaları

Çalışma yılı	Yazar adı ve bölge	İzolat sayısı	INH	RMP	EM	SM	ÇİD-TB
1999	Şenol G/İzmir ¹⁴	2691	11.9	10.2	11.9	1.9	6.6
1997-2003	Sürücüoğlu S/Manisa ¹⁵	355	16.9	9.0	9.8	14.9	7.3
1999-2002	Sayğan MB/Ankara ¹⁶	505	13.3	13.3	3.4	9.1	7.9
1998-2004	Saral ÖB/Trabzon ¹⁷	442	24.6	15.8	18.8	9.9	14.7
2001	Şenol G/İzmir ¹⁴	2393	9.9	9.3	6.4	8.6	5.8
2002-2003	Şenol G/İzmir ¹⁸	470	4.2	1.2	0.2	4.4	8.2
2002-2003	Aslan G/Mersin ¹⁹	127	15	15	7.5	7.5	5
2003	Tansel Ö/Edirne ²⁰	134	9.0	4.5	2.2	1.5	3
2000-2004	Öztürk CE/Düzce ¹⁰	62	8.0	4.8	0	11.3	4.8
2000-2004	Durmaz R/Malatya ²¹	145	13.5	5.3	5.3	13.5	4.8
2004	Karabay O/Edirne ²²	214	27.1	21.5	10.3	29.0	11.6
2004-2006	Gönlügür U/Sivas ²³	158	17.7	4.4	5.1	11.4	3.8
2005-2006	Aslan G/Mersin ²⁴	84	33.3	22.6	14.3	17.8	10.7

INH: İzoniazid, RMP: Rifampisin, EMB: Etambutol, SM: Streptomisin, ÇİD-TB: Çok ilaca dirençli-tüberküloz.

Ülkemizde, majör antitüberküloz ilaçlara karşı direnç gelişimini ve yayılımını izleyen Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Referans ve Araştırma Laboratuvarı, mevcut duruma göre hazırladığı önergelerle gerekli önlemlerin alınması için tavsiyelerde bulunmaktadır. Dolayısıyla bu çalışmanın verilerinin, ülkemizde tüberkülozun kontrolü ve tedavi başarısı açısından önemli olabilecek epidemiyolojik verilerin oluşturulmasına katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Kilic A, Drake W. Advance in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* and detection of drug resistance, pp: 387-410. In: Tang YW, Stratton C (eds), Advance Techniques in Diagnostic Microbiology. 2006, Springer/Kluwer Press, New York.
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. JAMA 1999; 282: 677-86.
3. World Health Organization. Global tuberculosis control-surveillance, planning, financing. WHO Report 2008. WHO/HTM/TB/2008.393
4. Euro TB. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006. WHO Collaborating Centre. (http://www.eurotb.org/rapports/2006/full_report.pdf)
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı, Türkiye’de Verem Savaşı 2008 Raporu. Ankara 2008. http://verem.org.tr/pdf/TB_raporu_2008_slayt.ppt
6. Euro TB. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006. WHO Collaborating Centre. Country profiles. Country-specific, updated information and trends on tuberculosis case notification, anti-TB drug resistance and treatment outcomes in the countries of WHO European Region. (http://www.eurotb.org/country_profiles/turkey.pdf)
7. Montoro E, Rodriguez R. Global burden of tuberculosis, pp: 263-82. In: Palomino JC, Leão SC, Ritacco V (eds), Tuberculosis 2007: From Basic Science to Patient Care. Sao Paulo, Brazil. (Erişim: tuberculosis.textbook.com).

8. World Health Organization. Tuberculosis, MDR-TB & XDR-TB. The 2008 Report. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. (www.who.int/entity/tb/features_archive/drs_factsheet.pdf)
9. Paramasivan CN. Two speedier phenotypic methods on drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. Indian J Med Res 2004; 120: 440-1.
10. Ozturk CE, Balbay OA, Kaya D, Ceyhan I, Bulut I, Sahin I. The resistance to major antituberculous drugs of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from the respiratory system specimens of tuberculosis patients in Duzce, Turkey. Jpn J Infect Dis 2005; 58: 47-9.
11. Canetti G, Fox W, Khomenko A, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. Bull World Health Organ 1969; 41: 21-43.
12. Gegia M, Mdivani N, Mendes RE, et al. Prevalence of and molecular basis for tuberculosis drug resistance in the Republic of Georgia: validation of a QIAplex system for detection of drug resistance-related mutations. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 725-9.
13. Falzon D, Kudjawi Y, Desenclos JC, Fernandez de la Hoz K, Dadu A, Zaleskis R. Stopping TB in Europe: some progress but still not there. Euro Surveill 2008; 13: pii 8073.
14. Senol G, Komurcuoglu B, Komurcuoglu A. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in western Turkey: a retrospective study from 1100-bed teaching hospital. J Infect 2005; 50: 306-11.
15. Surucuoglu S, Ozkutuk N, Celik P, et al. Drug-resistant pulmonary tuberculosis in western Turkey: prevalence, clinical characteristics and treatment outcome. Ann Saudi Med 2005; 25: 313-8.
16. Saygan MB, Ocak F, Cesur S, et al. Susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* strains collected from regional tuberculosis laboratories to major antituberculous drugs. Mikrobiyol Bul 2007; 41: 403-9.
17. Saral OB, Sucu N, Boz GA, Erdem M, Köksal İ. 442 *Mycobacterium tuberculosis* suşunda BACTEC yöntemi ile kombine ilaç direncinin araştırılması. Tur Toraks Der 2007; 8: 174-8.
18. Şenol G, Coşkun M, Biçmen C, Erer OF. Aktif akciğer tüberkülozlu hastalardan izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kökenlerinin ilaç direnç oranlarının değerlendirilmesi. Klimik Dergisi 2006; 9: 71-4.
19. Aslan G, Delialioğlu N, Emekdaş G, et al. *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının izoniazid, rifampisin, streptomisin ve etambutol duyarlılıklarının BACTEC yöntemi ile belirlenmesi. ANKEM 2005; 19: 43-7.
20. Tansel Ö, Yüksel P, Kuloğlu F, Akata F. *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının antitüberküloz ilaçlara direnci: Trakya Üniversitesi Hastanesi'nin iki yıllık sonuçları. Enfeksiyon Derg 2003; 17: 23-6.
21. Durmaz R, Zozio T, Gunal S, Allix C, Fauville-Dufaux M, Rastogi N. Population-based molecular epidemiological study of tuberculosis in Malatya, Turkey. J Clin Microbiol 2007; 45: 4027-35.
22. Karabay O, Otkun M, Akata F, Karlikaya C, Tuğrul M, Dündar V. Antituberculosis drug resistance and associated risk factors in the European section of Turkey. Indian J Chest Dis Allied Sci 2004; 46: 171-7.
23. Gönllüğü U, Bakici MZ, Gönllüğü TE, Hasbek M. Resistance rates to antituberculous drugs in Sivas province. Mikrobiyol Bul 2007; 41: 459-63.
24. Aslan G, Delialioğlu N, Yıldız Ç, Direkel Ş, Emekdaş G. *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının primer antitüberküloz ilaçlara karşı duyarlılığının belirlenmesinde BACTEC 460 ve agar proporsiyon yöntemlerinin karşılaştırılması. Enfeksiyon Derg 2007; 21: 75-80.
25. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. Lancet 2006; 367: 938-40.
26. Borgdorff MW, Nagelkerke NJ, Dye C, Nunn P. Gender and tuberculosis: a comparison of prevalence surveys with notification data to explore sex differences in case detection. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4: 123-32.