

Bir Verem Savaş Dispanserine Kayıtlı Hastalardan İzole Edilen Mycobacterium Tuberculosis Suşlarında İlaç Duyarlılık Testleri Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Drug Susceptibility Test Results in Mycobacterium Tuberculosis Strains Isolated from Patients Registered to a Tuberculosis Dispensary

¹Ahmet Önder PORSUK, ²Çiğdem CERİT

¹Lüleburgaz İlçe Sağlık Müdürlüğü, Kırklareli, Türkiye
²Kırklareli İl Sağlık Müdürlüğü, Kırklareli, Türkiye

Ahmet Önder Porsuk: <https://orcid.org/0000-0002-0971-5227>

Çiğdem Cerit: <https://orcid.org/0000-0002-9952-0510>

ÖZ

Amaç: Tüberküloz, tek bir bulaşıcı ajanın neden olduğu ölüm nedenlerinde ilk sırada gelen bir hastalıktır. Çalışmamızın amacı, bir verem savaş dispanseri kayıtlarını retrospektif olarak inceleyerek, *Mycobacterium tuberculosis* komplekste antitüberküloz ilaçlara karşı gelişen direnci belirlemek ve böylece konu hakkında her düzeyde yapılacak çalışmalara kaynak olabilecek verileri sunmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda Ocak 2002 - Aralık 2019 dönemi incelenmiştir. Toplamda 296 ilaç duyarlılık testi (İDT) sonucuna ulaşılmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı ve analitik istatistikler kullanılmıştır.

Bulgular: İzoniiazid, rifampisin, etambutol ve streptomisin ilaçlarının her birine karşı direnç sırası ile %7,4, %2,4, %1 ve %5,4 bulunmuştur. İDT yapılmış vakalardan % 11,1’inde en az birinci basamak antitüberküloz ilaca direnç olduğu tespit edilmiştir. Çok İlaça Direnç (ÇİD) % 2,4 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Çalışma grubumuzda, bir ya da daha fazla sayıda birinci basamak anti-tüberküloz ilaca direnç gelişmiş hastalarda tedavi başarısı, direnç gelişmemiş hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, nüks vakalarda da direnç görülme sıklığı, yeni vakalara göre yüksektir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, hastalığın nüks etmesinin engellenmesi açısından tüm önlemlerin alınması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antitüberküloz ilaçlar, duyarlılık testleri, ilaç direnci, tüberküloz, verem savaş dispanseri

ABSTRACT

Objective: Tuberculosis is the leading cause of death from a single infectious agent worldwide. The aim of our study is to examine a tuberculosis dispensary records retrospectively, to determine the resistance to anti-tuberculosis drugs and thus to provide data that can be a source for studies on the subject at all levels.

Materials and Methods: In our study, the period January 2002 - December 2019 has been examined. A total of 296 drug susceptibility testing (DST) results were obtained. Descriptive and analytical statistics were used for data analysis.

Results: Drug resistance was 7.4%, 2.4%, 1% and 5.4% for isoniazid, rifampicin, ethambutol, and streptomycin, respectively. Among the cases with available DST results, 11.1% DST had resistance to at least one first-line antituberculosis drug. Multidrug Resistance (MDR) was calculated as 2.4%.

Conclusion: In our study group, treatment success was found to be lower in patients with resistance to one or more first-line anti-tuberculosis drugs compared to patients without resistance. Also, the frequency of resistance in relapse cases is higher than new cases. When these findings are evaluated together, it was concluded that all precautions should be taken in order to prevent relapse of the disease.

Keywords: Antitubercular agents, drug resistance, sensitivity tests, tuberculosis, tuberculosis dispensary

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Ahmet Önder Porsuk
Atatürk Mah. Duygu Cad. No:19 39700 Lüleburgaz/Kırklareli
Tel: +90505 251 97 29 / 0288 417 05 70
Faks: +90(288) 417 05 12
E-mail: onderporsuk@gmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 06/12/2020
Kabul Tarihi/ Accepted: 13/08/2021
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/12/2021

Atf / Cited: Porsuk AÖ ve Cerit Ç. Bir Verem Savaş Dispanserine Kayıtlı Hastalardan İzole Edilen Mycobacterium Tuberculosis Suşlarında İlaç Duyarlılık Testleri Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2021;6(4):508-513. doi:10.26453/otjhs.836584

GİRİŞ

Antitüberküloz ilaçların 1940'lı yıllarda üretilmeye ve tedavide kullanılmaya başlanmasının hemen sonrasında, 1947 yılında ilk defa streptomisine direnç bildirilmiştir.¹ Önceleri tekli tedavi rejimiyle kullanılan antitüberküloz ilaçlara karşı süratle direnç gelişmesi büyük hayal kırıklığı yaratmıştır. Takiben 50'li yıllarda izoniyazid ve pirazinamid, 60'lı yıllarda da etambutol ve rifampisin keşfiyle çoklu tedavi rejimlerinin başlatılması sonrası, tüberküloz sorununun yakında ortadan kalkacağı ve kısa bir zaman zarfında hastalığın eradike edileceği dile getirilmeye başlanmıştır.² Dünyada ulusal boyutta ilk çalışma 1955-56 yıllarını kapsayacak şekilde İngiltere'de yapılmış ve sonuçları yeni ilaçlara da direnç olabileceğini göstermiştir.³ Ancak Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu olan hastalarda çok ilaca dirençli tüberküloz salgınlarının bildirildiği 1990'lı yılların başlarına kadar, sorun uluslararası düzeyde ilgi görmemiştir.⁴ Sorunun ciddiyetinin fark edilmesiyle 90'lı yılların ortalarından itibaren pek çok ülke tüberküloz ilaçlarına direnç gelişimi konusunda küresel düzeyde yapılan çalışmalara katkı vermeye başlamışlardır.⁵

Türkiye de bu gelişmelerin dışında kalmamış ve araştırmacılarca antitüberküloz ilaçlara gelişen direncin belirlenmesine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmaların sonuçları, kullanılan örnek sayısı, araştırmacıların kullandığı yöntemler ve bölgesel özellikler gibi pek çok nedenle değişebilmektedir.⁶ Bu durum antitüberküloz ilaçlara karşı oluşan direncin yerel çalışmalarla ortaya konulması, ulusal stratejilerin yanında, gerekiyorsa bölgeye özel stratejiler de geliştirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmanın amacı, bir verem savaş dispanserinden hizmet alan hastalara, anti tüberküloz ilaçlara karşı gelişen direncin belirlenmesi için uygulanan ilaç duyarlılık testlerinin sonuçlarını değerlendirerek, konu hakkında her düzeyde yapılacak çalışmalara kaynak olabilecek verileri sunmaktır.

MATERYAL VE METOT

Çalışmamız, etik kurallar açısından uluslararası deklarasyon, kılavuz vb uygun gerçekleştirilmiş olup, Kırklareli İl Sağlık Müdürlüğü Araştırma Başvuruları İnceleme ve Değerlendirme Komisyonundan 10.03.2020 tarih ve 16 sayılı ve Kırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulundan izinler alınmıştır (Tarih: 04.05.2020, karar no: 17).

Bu tanımlayıcı çalışma Mayıs - Haziran 2020 tarihlerinde bir verem savaş dispanserinde tüberküloz tanısı ile takip edilen hastaların kayıtlarının 2019 yılından itibaren retrospektif olarak incelenmesi yöntemiyle yapılmıştır. İlaç duyarlılık testlerine

(İDT) dair ilk kayıtlara ise 2002 yılından itibaren ulaşılmıştır. Dispanserde İDT fiilen yapılmamakta olup, kayıtlarda ulaşılan İDT verileri dış merkezlerden alınmış sonuçlardır. Dispanserde alınan numunelerin düzenli olarak gönderildiği laboratuvarın, numunelerde Erlich - Ziehl - Neelsen (EZN) yöntemi ile hazırlanan preparatlarda aside dirençli bakteri (ARB) varlığı araştırıldığı ve iki katı (Löwenstein - Jensen) ve bir sıvı (BD BACTEC MGIT 960), üç farklı kültür vasatına ekildiği öğrenilmiştir. Kayıtlarda İDT sonucu görülen her hasta çalışmaya dahil edilmiş ve örneklem seçimi yapılmamıştır. Hastaların son yıllardaki verilerinin değerlendirilmesinde Türkiye Ulusal Tüberküloz Sürveyansı Araştırması (TUTSA), Elektronik Tüberküloz Yönetim Sistemi (ETYS) gibi elektronik ortam kayıtlarından, daha eski yıllardaki verileri için ise protokol defteri, tüberkülozlu hasta izleme fişi gibi basılı materyallerden yararlanılmıştır.

Verilerin analizi sırasında yapılan sınıflamalarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve T.C. Sağlık Bakanlığı rehberleri esas alınmıştır. Tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniyazid (H), rifampisin (R), etambutol (E) ve streptomisin (S) birinci basamak ilaçlar olarak adlandırılmıştır. Çalışmamızda İlaç Duyarlılık Testi (İDT) kavramı, bu birinci basamak ilaçlara duyarlılığı belirlemek için yapılan testler için kullanılmaktadır. Kültürde üretilen *Mycobacterium tuberculosis* suşunun birinci basamak ilaçlardan sadece birine direnç olması durumu "tek ilaca direnç", izoniyazid ve rifampisin ilaçlarının her ikisini de içeren durumlara "çok ilaca direnç (ÇİD)" ve bu iki ilacın dışındaki çoklu dirençler "birden fazla ilaca direnç" olarak adlandırılmıştır. Hastalar vaka tanımı açısından, "yeni vaka", "nakil gelen", "nüks", "başarısızlık sonrası tedavi" ve "tedavi terk sonrası tedavi" olarak beş sınıfta sınıflandırılmıştır. Tedavi sonuçları tedavi başarısı (tedaviyi tamamlama veya kür) ve tedavinin tamamlanamaması (tedavi başarısızlığı veya ölüm veya nakil) olarak değerlendirilmiştir. Çalışma durumu açısından gelir getirici bir iş yapan hastalar "Aktif Çalışan", gelir getirici bir iş yapmayan hastalar (emekli, ev kadını, öğrenci vb.) "Aktif Çalışmayan" ve iş arayan hastalar da "İşsiz" olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların ikamet ettiği yerleşim yerleri, kalkınma derecelerine ve tarımdan elde edilen ortalama gelire göre kentsel ve kırsal olarak tanımlanmıştır. Çalışmada değerlendirilen kayıtlar toplamda on sekiz yıllık bir dönemi kapsadığından ve bu dönemin orta noktası, ilde aile hekimliği sisteminin de uygulanmaya başladığı 2010 yılına denk geldiği için, çalışma dönemi "2010 ve öncesi", "2011 ve sonrası" olmak üzere iki kısımda değerlendirilmiştir. Toplanan veriler Microsoft Excel ile kaydedilmiş ve IBM SPSS Statistics Trial ile değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, Fisher's

Exact Test ve Ki-kare testleri kullanılmıştır. p değerinin 0,05'in altında olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Verem Savaş Dispanserinin kayıtlarında 2002 yılı başından 2019 sonuna kadar geçen 18 yıllık sürede toplam 893 kişiye tüberküloz tedavisi başlandığı görülmüştür. Bu kişilerin %25'i (n=220) kadın, %75'i (n=673) erkektir (p<0,001). Kayıtlarda toplam 296 kişiye İDT uygulandığı görülmüştür. İDT yapılan vakaların %17'si (n=49) kadın, %83'ü (n=247) erkektir (p<0,001). Yaş ortalaması kadınlarda 42±19 (min 15, maks 87), erkeklerde 47±16 (min 18, maks 91) olup, grubun genel ortalaması 46±16 (min 15, maks 91) olarak hesaplanmıştır. İDT uygulanan hastaların %95,3'ünün (n=282) akciğer, %2'sinin (n=6) akciğer dışı ve %2,7'sinin (n=8) akciğer + akciğer dışı tüberküloz tanısı aldıkları saptanmıştır. Hastaların tanı alma yöntemlerinin ve İDT uygulanma durumlarının dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Vakaların %49'u (n=146) aktif çalışan olup, %21'i (n=61) emekli, %15'i işsiz (n=45), %10'u (n=29) ev hanımı ve %3'ü (n=10) öğrenci olduklarını beyan etmişlerdir. İDT yapılan vakaların %46'sında (n=137) BCG skarı olduğu, %16'sında (n=46) olma-

dığı kayda geçmiş olup, %38'inin (n=113) BCG skarı açısından durumu bilinmemektedir. Vakaların %13'ünde (n= 38) temas öyküsü vardır. Vakaların %34'ü (n=101) halen sigara ve %18'i (n=52) halen alkol kullandığını beyan etmişlerdir. İDT kayıtlarının vaka tanımlarına göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

Çalışmanın ilk periyoduyla, ikinci periyodu arasında, vaka tanımlarına göre, yeni vaka olması veya olmaması bakımından istatistiksel fark tespit edilmiştir (p=0,815). Bazı vakalarda sadece bir ilaca karşı, bazı vakalarda ise birden fazla ilaca karşı direnç olduğu saptanmıştır. Kayıtlarda her vakaya ait bir İDT sonucu tespit edilmiş olup, tekrarlanan test kaydına rastlanmamıştır. Vakaların İDT sonuçları Tablo 3'de görülmektedir.

İDT yapılmış vakalardan %11,1'inde (n=33) en az bir ilaca direnç olduğu tespit edilmiştir. Vakaların %1,4'ünde (n=4) birden fazla ilaca direnç, %2,4'ünde (n=7) çok ilaca direnç (ÇİD) saptanmıştır. Bir vakada ise tüm birinci basamak antitüberküloz ilaçlara karşı direnç görülmüştür. 2010 yılı ve öncesinde yapılan 125 testte direnç görülme oranı %8,8 (n=11), 2011 yılı ve sonrasında yapılan 171 testte direnç görülme oranı %12,9 (n=22) olarak hesaplanmıştır (p=0,272).

Tablo 1. Hastaların tanı alma yöntemlerinin ve İDT uygulanma durumlarının dağılımı.

TANI YÖNTEMİ	2002 - 2010			2011 - 2019			Toplam n (%)
	Test Yok n (%)	Direnç Yok n (%)	Direnç Var n (%)	Test Yok n (%)	Direnç Yok n (%)	Direnç Var n (%)	
Bir bulgu pozitifliği ile tanı alan hastalar							
Histopatolojik Bulgular Pozitif	72 (13,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	53 (14,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	125 (14,0)
Yayma Pozitifliği	97 (18,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	25 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	122 (13,7)
Klinik Bulgular Pozitif	33 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	35 (3,9)
Kültür Pozitifliği	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,3)	23 (6,1)	4 (1,1)	32 (3,6)
Genexpert Pozitifliği	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
İki bulgu pozitifliği ile tanı alan hastalar							
Klinik + Radyolojik Bulgular Pozitif	155 (29,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	87 (23,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	242 (27,1)
Yayma + Kültür Pozitifliği	0 (0,0)	72 (13,9)	8 (1,5)	0 (0,0)	46 (12,3)	8 (2,2)	134 (15,0)
Yayma + Klinik Bulgular Pozitif	28 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (3,4)
Diğer Birliktelikler	5 (0,8)	7 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,5)	7 (1,9)	2 (0,5)	23 (2,6)
Üç veya daha fazla bulgu pozitifliği ile tanı alan hastalar							
Klinik + Radyolojik + Kültür Pozitifliği	0 (0,0)	17 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (7,0)	2 (0,5)	45 (5,0)
Yayma + Klinik + Radyolojik + Kültür Pozitifliği	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	34 (9,1)	6 (1,6)	41 (4,6)
Yayma + Klinik + Kültür Pozitifliği	0 (0,0)	14 (2,7)	2 (0,4)	0 (0,0)	11 (2,9)	0 (0,0)	27 (3,0)
Diğer Birliktelikler	4 (0,8)	3 (0,6)	1 (0,2)	26 (7,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	36 (4,0)
Toplam	394 (75,9)	114 (22,0)	11 (2,1)	203 (54,3)	149 (39,8)	22 (5,9)	893 (100,0)
		519 (100,0)			374 (100,0)		

Test Yok: İDT yapılmamış veya kayıtlarda bulunamadı; Direnç Yok: İDT yapılmış ve herhangi bir ilaca direnç tespit edilmemiş; Direnç Var: İDT yapılmış ve en az bir ilaca direnç tespit edilmiş; Diğer Birliktelikler: En sık görülen üç birliktelik dışında olanların toplamı.

Tablo 2. İlaç direnç testi bulunan vaka kayıtlarının vaka tanımlarına göre dağılımı

	2002 – 2010 n (%)	2011 - 2019 n (%)	Toplam n (%)
Yeni Tanı	107 (85,6)	148 (86,5)	255 (86,1)
Nüks	17 (13,6)	16 (9,4)	33 (11,1)
Tedavi Başarısızlığı	0 (0)	1 (0,6)	1 (0,3)
Nakil Gelen	1 (0,8)	5 (2,9)	6 (2,0)
Tedavi Terkten Dönen	0 (0)	1 (0,6)	1 (0,3)
Toplam	125 (100,0)	171 (100,0)	296 (100,0)

Vakalarda en az bir ilaca direnç olması bakımından cinsiyet ($p=0,606$), yaşının grup ortalamasından büyük ya da küçük olması ($p=0,552$) gibi kişisel özellikleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Yine vakaların kentsel ya da kırsal alanda yaşaması ($p=0,740$), evli ya da bekar olması ($p=0,777$) gibi sosyal özellikleri bakımından da anlamlı bir fark görülmemiştir. En az bir ilaca direnç tespit edilen vakalarda BCG skarı görülme açısından da fark bulunmamıştır ($p=0,561$).

İncelenen kayıtlarda hastaların %11,1'inin ($n=33$) nüks vakalar olduğu görülmüştür. Yeni vakalarda en az bir ilaca direnç görülme sıklığı %9,5 ($n=25$) iken, nüks vakalarda bu oran %24,2 ($n=8$) olarak hesaplanmıştır ($p=0,019$). Tüm birinci basamak antitüberküloz ilaçlara duyarlı grupta tedavi başarısı %92,0 ($n=242$) olmasına karşın, en az bir ilaca direnç görülen grupta tedavi başarısının %78,8 ($n=26$) olduğu saptanmıştır ($p=0,024$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre tüberküloz, sadece 2018 yılında on milyon kişinin hastalanmasına ve bir buçuk milyon kişinin ölümüne neden olmuş olan, dünya çapında en bulaşıcı katildir. Tüberküloz, tek bir bulaşıcı ajanın neden olduğu ölüm nedenlerinin en ön sırasında gelen ve dünyadaki ölüm sebepleri arasında ilk onda bulunan bulaşıcı bir hastalıktır.⁷ Hastalığın öldürme kapasitesinin artmasında en önemli faktör de antitüberküloz ilaçlara gelişen direnç nedeniyle oluşan tedavi başarısızlıklarıdır.⁸ Çalışmamızda en az bir ilaca direnç görülen hastalarda tedavi başarısının, herhangi bir birinci basamak antitüberküloz ilaca direnç olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgu daha önce yapılmış çalışmalarla uyumludur.⁹

Çalışmamızda direncin tekli ya da çoklu olduğuna bakılmaksızın her bir ilaca direnç, izoniyazid, rifam-

Tablo 3. Vakalarda ilaç duyarlılık testleri sonuçlarının vaka tanımlarına göre dağılımı

Direnç Durumu	2002 – 2010				2011 - 2019			
	Yeni Tanı n (%)	Nüks n (%)	Diğer* n (%)	Toplam n (%)	Yeni Tanı n (%)	Nüks n (%)	Diğer* n (%)	Toplam n (%)
Tek İlaça Direnç								
H Direnci	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	5 (2,9)	4 (2,3)	1 (0,6)	10 (5,8)
E Direnci	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)
S Direnci	5 (4,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	6 (4,8)	2 (1,2)	1 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,8)
Birden Fazla İlaça Direnç								
HS Direnci	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,3)
Çok İlaça Direnç (ÇİD)								
HR Direnci	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,2)
HRS Direnci	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
HRES Direnci	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Direnç Yok	99 (79,2)	14 (11,2)	1 (0,8)	114 (91,2)	133 (77,8)	11 (6,4)	5 (2,9)	149 (87,1)
Toplam	107 (85,6)	17 (13,6)	1 (0,8)	125 (100,0)	148 (86,6)	16 (9,3)	7 (4,1)	171 (100,0)
İlaçların Her Birine Direnç Oranları								
H Direnci	3 (2,4)	2 (1,6)	0 (0,0)	5 (4,0)	11 (6,4)	4 (2,3)	2 (1,2)	17 (9,9)
R Direnci	2 (1,6)	2 (1,6)	0 (0,0)	4 (3,2)	2 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,6)	3 (1,8)
E Direnci	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)
S Direnci	6 (4,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	8 (6,4)	7 (4,1)	1 (0,6)	0 (0,0)	8 (4,7)

*: Tedavi Başarısızlığı, Nakil Gelen, Terkten Dönen; H: İzoniyazid; R: Rifampisin; E: Etambutol; S: Streptomisin.

pisin, etambutol ve streptomisin (H,R,E,S) sırasıyla %7,4, %2,4, %1,0 ve %5,4 olarak saptanmıştır. Ülkemizde antitüberküloz ilaçlara direnç gelişimini inceleyen pek çok çalışma yapıldığı görülmektedir. Edirne’de yapılan ve 2005-2007 yıllarını kapsayan bir çalışmada H,R,E,S dirençleri sırasıyla %10,4, %3,0, %0,7, ve %0,7 olarak bildirilmiştir.¹⁰ Sakarya’da yapılan ve 2012-2017 yıllarını kapsayan bir çalışmada H,R,E,S dirençleri sırasıyla %9,8, %4,1, %4,0 ve %7,7 olarak bulunmuştur.¹¹ Adana’da 2013 yılında verem savaşı dispanserlerine kayıtlı yeni olgu olarak akciğer tüberkülozu tanısı almış hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, H,R,E,S dirençleri sırasıyla %13,5, %1,8, %2,7 ve %8,1 olarak saptanmıştır.¹² Gerek örnek verdiğimiz çalışmalar, gerekse literatür incelemesinde görülen sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, ilaçlara direnç oranlarının ülkemizde bölgeden bölgeye farklılıklar gösterdiği söylenebilir. Bu nedenle antitüberküloz ilaçlara karşı direnç gelişiminin engellenmesi amacıyla alınacak önlemlerde bölgesel farklılıkların dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir.

Türkiye’de izoniyazid ve streptomisine karşı gelişen direncin yıllar içerisinde artma eğiliminde olduğu bildirilmiştir.¹³ Çalışma grubumuzda, izoniyazid direncinin yıllara göre oransal olarak arttığı, streptomisin direncinin ise azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgu diğer bazı çalışmalarla uyumlu değildir. Örneğin Ankara’da yürütülen ve 1998-2001 yıllarını kapsayan bir çalışmada örneklerin %14,4’ünde en az bir ilaca direnç tespit edilmiştir.¹⁴ 2003-2006 yıllarını kapsayan ve ülkemizin yedi farklı coğrafi bölgesinden örnekleri değerlendiren bir çalışmada, en az bir ilaca dirençli örneklerin oranı %14,2 olarak bildirilmiştir.¹⁵ Sivas’ta yapılan ve 2011-2018 yıllarını kapsayan bir çalışmada ise en az bir ilaca direnç oranı %9,6 olarak tespit edilmiştir.¹⁶ Bizim çalışma grubumuzda da bu oran, tüm çalışma dönemi için %11,1 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda bu farklılığın sebeplerini açıklayacak veriler bulunmamakla birlikte, bu konu hakkında da geniş kapsamlı çalışmalar yapılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

Tüberküloz tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlara karşı gelişen direncin izlenmesinin, tüberküloz kontrol programlarının başarısını değerlendirmede önemli bir yöntem olduğu bildirilmektedir.¹⁷ Antitüberküloz ilaçlara direnç gelişimi bakımından, çalışmamızın 2010 yılı ve öncesi, 2011 yılı ve sonrası periyotlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Benzer çalışmaların mikro düzeyde düzenli olarak yapılarak, antitüberküloz ilaçlara direnç gelişiminin izlenmesinin, verilen hizmetlerin değerlendirilmesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmaların sonuçlarının bir arada değerlendirilmesi de tüm ülkede coğrafi dağılımın belirlenmesine kaynak oluşturabilir.

Çalışmamızda, nüks vakalarda en az bir ilaca direnç

görülme sıklığının, yeni vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. İzmir’de yapılan bir çalışmada nüks veya tedaviye ara verip dönen hastalarda en az bir ilaca direnç görülme sıklığı %41,3 olarak bulunmuştur.¹⁸ Çin’de yapılmış ve 2004–2018 kapsayan bir çalışmada nüks vakalarda en az bir ilaca direnç görülme sıklığının %23,2 oranında ve yeni vakalara göre yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Bu bulgular, direnç oranı arttıkça tedavi başarısının düşmesi bulgumuzla birleştirilerek değerlendirildiğinde, tedavi edilen vakalarda hastalığın nüks etmesinin engellenmesi açısından, hastaların ve sağlık çalışanlarının konu hakkındaki bilgi ve farkındalıklarını yüksek tutmaya yönelik sürekli programlar düzenlenmesinin yararlı olacağı sonucuna ulaşılmaktadır. Ayrıca, tedavi rejiminin tam ve yeterli süre uygulanmasının sağlanması, hastaların tedavi süreci ve sonrasında sosyoekonomik durumlarının da gözetilmesi gibi tüm önlemlerin alınmasının önemi bir kez daha anlaşılmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken en önemli kısıtlılıklar: *M. tuberculosis* üremesi saptanan klinik örnek türlerinin (balgam, bronkoalveolar lavaj, plevra sıvısı vb.) dağılımının eski kayıtlardan saptanamaması nedeniyle vakadaki klinik tablonun tam olarak değerlendirilememesi, vakaların primer – sekonder ayrımının yapılmamış olması ve İDT sonuçlarının 18 yıllık bir süreçte değişik laboratuvarlardan gelmiş olması dolayısıyla, testlerde yöntem farklılıkları bulunması olarak düşünülmektedir.

Yerel düzeyde yapılan çalışmalar, tüberküloz tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlara karşı gelişen direncin izlenmesi ve alınacak önlemlerin belirlenmesi açısından çok önemlidir.²⁰ Bir ya da daha fazla sayıda birinci basamak anti-tüberküloz ilaca direnç gelişmiş hastalarda tedavi başarısı, direnç gelişmemiş hastalara göre daha düşüktür. Nüks vakalarda da direnç görülme sıklığı, yeni vakalara göre yüksektir. Dolayısıyla, tedavi edilen vakalarda hastalığın nüks etmesinin engellenmesi açısından tüm önlemlerin alınması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Etik Komite Onayı: Çalışma için Kırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu’ndan etik onayı alındı (Tarih: 04.05.2020, karar no: 17).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir – A.Ö.P, Ç.C. ; Denetleme - A.Ö.P, Ç.C; Malzemeler - A.Ö.P, Ç.C; Veri toplaması ve işlemesi - A.Ö.P, Ç.C; Analiz ve yorum - A.Ö.P, Ç.C; Yazıyı yazan - A.Ö.P, Ç.C (yazar isim ve soy isimlerinin sadece baş harfleri olacak şekilde Örnek: P.M.K. , Ü.D. , H.M.)

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Teşekkür: Çalışmanın verilerinin toplanmasındaki desteklerinden dolayı başta Tüberküloz İl Koordinatör

törü Dr. Sevcan Hürtürk olmak üzere, katkı sunan tüm çalışma arkadaşlarımıza teşekkür ederiz.

Diğer Bilgi: Bu çalışma, Mediterranean Journal of Infection, Microbes and Antimicrobials dergisinin 10 Aralık 2020 tarihinde yayınlanan, 2020/9 sayısında yer alan “Evaluation of the Last 15 Years of a Tuberculosis Dispensary (doi: 10.4274/mjima.galenos.2020.2020.12)” isimli makaleyle aynı etik kurul ve kurum onayına istinaden yapılmıştır.

KAYNAKLAR

- Nacheha JB, Chaisson RE. Tuberculosis drug resistance: A global threat. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(1):24-30. doi:10.1086/344657
- Bektöre B. Mycobacterium tuberculosis suşlarında majör ve minör anti-tüberküloz ilaç direncinin araştırılması. Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı , Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara, Türkiye. 2011.
- Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, drug resistance and the history of modern medicine. *N Engl J Med*. 2012;367(10):931-936. doi:10.1056/NEJMra1205429
- Mendez AP, Raviglione CM, Laszlo A, et al. Global Surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994–1997. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1641-1649. doi:10.1056/NEJM199806043382301
- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis emergency update 2008. https://www.who.int/tb/challenges/mdr/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/. Erişim Tarihi 28 Haziran 2020.
- Karadağ A, Tokaç M, Güvenli A, Sünbül M, Günaydın M, Saniç A. Klinik örneklerden izole edilen tüberküloz basili kompleksinin majör anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. *ANKEM Derg*. 2004;18(4):189-192.
- Global Tuberculosis Report 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>. Erişim Tarihi 28 Haziran 2020.
- Auer C, Mazitov R, Makhmudov A, et al. Factors contributing to drug-resistant tuberculosis treatment outcome in five countries in the Eastern Europe and Central Asia region. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2020;90(1):151-160. doi:10.4081/monaldi.2020.1235
- Ismail N, Ismail F, Omar SV, et al. Drug resistant tuberculosis in Africa: Current status, gaps and opportunities. *Afr J Lab Med*. 2018;7(2):781-791. doi:10.4102/ajlm.v7i2.781
- Perincek G, Tabakoğlu E, Otkun M, Özdemir L, Özdemir B. Mycobacterium tuberculosis üremesi saptanan akciğer tüberkülozlu hastaların antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Tur Toraks Der*. 2011;12(3):111-113. doi:10.5152/ttd.2011.25
- Terzi H, Aydemir Ö, Karakeçe E, Köroğlu M, Altındiş M. M. tuberculosis kompleks izolatlarının anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranlarında yıllara göre değişim; Sakarya. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;4(1):47-56. doi:10.26453/otjhs.441168
- Etiz P, Altınsu TA. Akciğer tüberkülozu olan 232 yeni olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2018;48(2):117-124. doi:10.5222/TMCD.2018.117
- 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(2):92-101. doi:10.5578/tt.68201
- Kısa Ö, Albay A, Baylan O, Doğançlı L. Mycobacterium tuberculosis suşlarında antitüberküloz ilaç direnç oranlarının BACTEC 460 TB kültür sistemi ile değerlendirilmesi. *Flora*. 2002;7(3):171-176.
- Uçar E, Kılıç A, Ceyhan İ, ve ark. Ülkemizin yedi farklı bölgesinden 2003-2006 yılları arasında izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının majör antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Mikrobiyol Bul*. 2010;44(1):11-19.
- Taşkın Kafa AH, Hasbek M, Çelik C, Bakıcı MZ. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde 2011-2018 yılları arasında primer antitüberküloz ilaçlara direnç durumu. *ANKEM Derg*. 2019;33(3):83-88. doi:10.5222/ankem.2019.1914
- Şenoğlu S, Şahin M, Pelivanoğlu F, Şengöz G. Altmış bir ekstrapulmoner örnekte anti-tüberküloz ilaç duyarlılık sonuçlarının MGIT yöntemi ile araştırılması. *Med Bull Haseki*. 2019;57(3):279-284. doi:10.4274/haseki.galenos.2019.4558
- Erer OF, Kömürçüoğlu A, Bilgin M, Tibet G, Aktoğu S. Nüks ve tedaviye ara verip dönen akciğer tüberkülozlu olgularda yeniden tedavi rejimi sonuçları. *Toraks Derg*. 2002;3(2):156-160.
- Song W, Li Y, Ma X, et al. Primary drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Shandong, China, 2004 – 2018. *Respiratory Research*. 2019;20(1):223. doi:10.1186/s12931-019-1199-3
- Taylan M, Yılmaz S, Kaya H, et al. Diyarbakır ilinin 2005-2010 yılları arasındaki tüberküloz kontrol durumu. *Dicle Tıp Dergisi*. 2015;42(2):227-234. doi:10.5798/diclemedj.0921.2015.02.0562