

# AKCİĞER TÜBERKÜLOZLU OLGULARDAN İZOLE EDİLEN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS İZOLATLARINDA PRİMER TÜBERKÜLOZ İLAÇ DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Müzeyyen Cömert Aksu<sup>1</sup>, Tayyar Şaşmaz<sup>2</sup>, Hasan Bayrak<sup>3</sup>

1- Mersin İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarı

2- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

3- Mersin Toros Devlet Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı

## Özet

Son yıllarda tüm dünyada ilaca dirençli tüberküloz olgularında halk sağlığını etkileyecek ciddi artışlar görülmektedir. Bu çalışmada, ilimizde akciğer tüberküloz tanısı konulan hastalardan elde edilen *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarında primer tüberküloz ilaç direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. 2010-2014 yıllarında Mersin Verem Savaş Dispanseri'ne tanı amaçlı başvuran hastalara ait balgam örnekleri Adana Referans Bölge Laboratuvarı'nda incelenmiştir. Löwenstein-Jensen ve Mycobacteria Growth Indicator Tube (Becton Dickinson, ABD) ortamında kültür ve primer tüberküloz ilaç duyarlılığı test edilmiştir. Kültür pozitifliği saptanan olgu sonuçları, tetkik sonuç defteri ve hasta dosyalarına kaydedilmiştir. Veriler bu kayıtlardan geriye dönük incelenerek elde edilmiştir. Çalışmamızda, *Mycobacterium tuberculosis* kültür pozitif ilaç direnci çalışılan 244 olgudan 146'sının (%59.8) erkek ve 224'ünün (%91.8) yeni olgu olduğu tespit edilmiştir. Olguların 57'sinin (%23.4) 25-34 yaş arasında yoğunlaştığı saptanmıştır. İzolatların 182 (%74.6)'si tüm ilaçlara duyarlı bulunurken, 62'sinin (%25.4) en az bir ilaca karşı dirençli olduğu %14.8'inde tek ilaca, %6.6'sında iki ilaca, %2.5'inde üç ilaca ve %1.6'sında dört ilaca karşı direnç saptanmıştır. En fazla ilaç direncinin %9.4 ile izoniazide karşı geliştiği, bunu %4.1 ile streptomisin direncinin izlediği belirlenmiştir. Akciğer tüberkülozlu yeni olgularda çoklu ilaç direnci %3.6, eski olgularda %30 olup toplamda çok ilaca dirençli tüberküloz oranı %5.7 olarak tespit edilmiştir. Bulgularımız Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı Türkiye ortalamalarından yüksektir. Tüberküloz hastalarının tedavisi düzenlenirken ilaç dirençlerinin göz önünde bulundurulması ve doğrudan gözetim altında tedavinin aksatılmadan sürdürülmesi önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** *Mycobacterium tuberculosis*, direnç, akciğer tüberkülozu, anti-tüberküloz ilaç.

## INVESTIGATION of PRIMARY TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE in MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS from PATIENTS with PULMONARY TUBERCULOSIS

In recent years, there have been serious increases in drug resistant tuberculosis cases all over the world that will affect public health. In this study, we aimed to determine the primary tuberculosis drug resistance rates in *Mycobacterium tuberculosis* isolates obtained from patients diagnosed with lung tuberculosis in our province. In 2010-2014, a sample of people who applied in the Mersin Tuberculosis Dispensary for diagnosis was reviewed to Adana Reference Region Laboratory. Culture and primary tuberculosis drug susceptibility were tested in the Löwenstein-Jensen and Mycobacteria Growth indicator tube (Becton Dickinson, USA) media. The results of the cases with culture positivity were recorded in the examination result book and patient files. In our study, it was found that 146 (%59.8) males and 224 (%91.8) new cases were among the 244 cases with *Mycobacterium tuberculosis* culture positiv drug resistance. It was found that 57 cases (%23.4) were mostly between the ages of 25-34. While 182 (%74.6) of the cases were susceptible to all drugs, 62 (%25.4) were resistant to at least one drug (%14.8 to one drug, %6.6 to two drug, %2.5 to three drug, and %1.6 to four drug resistance). It was determined that maximum drug resistance was developed against isoniazid with %9.4, followed by streptomycin resistance with %4.1. In the new cases with pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance was %3.6, %30 in the old cases and the total rate of multiple drug resistance was %5.7. Our findings are higher than the average of the Ministry of Health Department of Tuberculosis, Turkey. It is recommended that drug resistance be taken into consideration while treating tuberculosis patients and that the treatment should be continued under direct supervision without delay.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, resistance, pulmonary tuberculosis, tuberculosis drug.

**Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Dr. Biyolog Müzeyyen Aksu

Halk Sağlığı Laboratuvarı Mersin, Türkiye. e-posta / e-mail: muzeyyen.aksu@yandex.com

**Geliş tarihi / Received :** 18.02.2019, **Kabul Tarihi / Accepted:** 24.03.2019

**Nasıl Atıf Yaparım / How to Cite:** Aksu M, Şaşmaz T, Bayrak H. Akciğer Tüberkülozlu Olgulardan İzole Edilen *Mycobacterium Tuberculosis* İzolatlarında Primer Tüberküloz İlaç Direncinin Araştırılması. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi.2019;4(2):122-30. <https://doi.org/10.35232/estudamhsd.524166>

## Giriş

Günümüzde tüberküloz, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen, halen yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması nedeni ile hem gelişmiş hem de gelişmekte olan toplumlar için önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1-3).

Son yıllardaki tüberkülozda yeni tehlike, çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarının artmasıdır. Anti-tüberküloz ilaç direnci; hastanın tedaviye uyumsuzluğu, yetersiz ve hatalı tedavi rejimi, anti-tüberküloz ilaç duyarlılık testlerinin yapılmaması ve ilaç teminindeki sıkıntılar sonucu tüberküloz (TB) olgularında gelişen dirençtir. Dünyada ve ülkemizde son yıllarda *M. tuberculosis* izolatlarına ilaç direnci gün geçtikçe artış göstermektedir (2-4).

Tedavi rejiminde kullanılan tek bir anti-tüberküloz ilaca karşı direnç görüldüğü gibi; izoniazid (INH) ve rifampisin (RIF) direnci gelişen olgularda “çok ilaca dirençli tüberküloz” (ÇİD-TB), ÇİD-TB’lu hastaların tedavisindeki hatalar sonucu da “yaygın ilaç dirençli

tüberküloz” (YİD-TB) ortaya çıkmaktadır (4-6).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2016 yılında yaklaşık 10,4 milyon insan tüberküloza yakalanmıştır. Bu rapora göre dünyada ÇİD-TB olgu sayısı 600000'e ulaştığı ve yılda 240000 kişinin bu hastalığa bağlı olarak hayatını kaybettiği belirtilmektedir. Yeni tanı konulan olguların %3,5'i ve önceden tedavi görenlerin %18'si ÇİD-TB' dur (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, ÇİD-TB vaka sayısı en fazla Asya (%59) ve Afrika (%26) bölgelerinde bulunmakta olup bunu Doğu Akdeniz (%7), Avrupa (%5) ve Amerika (%3) izlemektedir. Bu bölgelerde yeni olguların %20'den fazlası ve önceden tedavi görmüş olguların ise %50'si ÇİD-TB' dur (1,5). DSÖ' ne göre ülkemizde yeni olgularda ÇİD-TB %0-2.9, eski olgularda %12-29.9 aralığında bildirilmektedir (1,2,4,7).

Bu çalışmada Mersin ilinde Akciğer TB tanısıyla tedavi alan kişilerden elde edilen izolatlarda antimikobakteriyal direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, 2010-2014 yılları arasında Mersin Verem Savaş Dispanser'inde (MVSD) akciğer TB tanısı konmuş ve tedavi almış 288 kültür pozitif hastanın, 244'ünde TB tedavisinde kullanılan majör ilaç (izoniazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol (EMB), streptomisin (SM)) dirençliliği araştırılmıştır. Elde edilen veriler (cinsiyet, yaş ve yeni-eski olgularda ilaç dirençliliği) hasta dosyaları ve laboratuvar tetkik sonuç defterlerinden geriye dönük olarak incelenerek elde edilmiştir. Tanımlayıcı tipte planlanan bu çalışma için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 24 /03/2016 tarih ve 2016/78 sayılı yazı ile etik kurul onayı alınmıştır.

TB ön tanısı ile MVSD'e gelen hastalara ait balgam örneklerinde kültür ve ilaç direnci Adana Tüberküloz Bölge Laboratuvarında test edilmiştir. Balgam örneklerinin homojenizasyon ve dekontaminasyonu için N-Asetil-L-Sistein (NALC)-Sodyum Hidroksit (NaOH) yöntemi kullanılmıştır. TB tanımlama ve ilaç dirençlilik testleri Löwenstein-Jensen (L-J) ve BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) tam otomatize radyometrik kültür sistemlerinde üretici firma prosedürleri doğrultusunda çalışılmıştır. TB ve TB dışı mikobakterilerin ayırımında p-nitro- $\alpha$ -asetilamino- $\beta$ -hidroksi-propiofen ve para-nitro-benzoik asit testleri uygulanmıştır.

Kalite kontrol için *M. tuberculosis* ATCC 27294 köken kullanılmıştır.

### Çalışmamızda kullanılan tüberküloz olgu tanımları (8):

*Yeni olgu*; daha önce TB tedavisi görmemiş veya bir aydan daha az süre tedavi almış hastalar

*Eski olgu*; daha önce TB tedavisi görmüş veya bir aydan daha uzun süre tedavi almış hastalar

*Dirençli olgu*; en az bir TB ilacına dirençli hasta

*Primer direnç*; bir aydan kısa süre ya da hiç ilaç kullanmamış hastada görülen direnç

*Sekonder direnç (kazanılmış)*; TB tedavisi alan hastada görülen direnç

*Çok ilaca direnç (ÇİD-TB)*; en az INH ve RIF'e karşı gelişen direnç

Kayıt ve laboratuardan elde edilen veriler bilgisayar ortamına girilmiş ve verinin kalite kontrolü yapılmıştır. Verinin özetlenmesinde frekans, yüzde ve oran gibi tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

## Bulgular

Akciğer tüberküloz tanısı konulan kültür pozitif 244 olgudan izole edilen *M. tuberculosis* izolatu çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılanların 146'sı (%59.8) erkek, 98'i (%40.2) kadınlardan oluşmaktadır. Olguların 5'inin (%2.1) 0-14 yaş, 28'sinin (%11.5) 15-24 yaş, 57'sinin (%23.4) 25-34 yaş, 49'unun (%20.1) 35-44 yaş, 43'ünün (%17.6) 45-

54 yaş, 38'inin (%15.6) 55-64 yaş, 24'ünde (%9.8) 65 yaş ve üstü olduğu saptanmıştır. Çalışmaya alınan 244 TB olgusunun 224'ü (%91.8) daha önce hiç tedavi almamış yeni olgu ve 20'sinin (%8.2) önceden en az 30 gün ilaç kullanmış eski olgu olduğu saptanmıştır (Tablo1).

**Tablo 1:** Kültür pozitif akciğer tüberküloz olguların cinsiyet, yaş ve olgu tipine göre değerlendirilmesi

Kültür pozitif tüberküloz olguların özellikleri		
Değişken	Olgu sayısı (n)	Olgu %
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	146	59.8
Kadın	98	40.2
<b>Yaş aralığı</b>		
0-14	5	2.1
15-24	28	11.5
25-34	57	23.4
35-44	49	20.1
45-54	43	17.6
55-64	38	15.6
65+	24	9.8
<b>Olgu tipi</b>		
Yeni olgu	224	91.8
Eski olgu	20	8.2

İzolaların 182'si (%74.6) primer anti-tüberküloz ilaçların tamamına duyarlı bulunurken, 62'sinin (%25.4) en az bir ilaca dirençli olduğu tespit edilmiştir. Yeni olgulardan izole edilen bakterilerin en az bir ilaca direnç oranı %23.2 iken, bu oranın eski olgularda %50.0 olduğu tespit edilmiştir. ÇİD-TB yönünden değerlendirildiğinde yeni olgularda ÇİD-TB oranı %3.6, eski

olgularda %30.0 olup toplamda ÇİD-TB oranı %5.7 olarak tespit edilmiştir (Tablo 2).

Çalışmaya alınan izolatların toplam ilaç bazında, 49'unun (%20.1) INH'a, 27'sinin (%11.1) SM'e, 16'sinin (%6.6) RIF'e ve 10'ununda (%4.1) EMB'e dirençli olduğu saptanmıştır. Yeni ve eski olgularda primer ilaç direnç oranları Tablo 2'de görülmektedir.

**Tablo 2:** Kültür pozitif akciğer tüberküloz olgularında primer ilaç direnç oranları

İlaç dirençliliği	Yeni olgularda ilaç direnci		Eski olgularda ilaç direnci		Toplam ilaç direnci	
	N	%	n	%	n	%
<b>En az bir ilaca direnç</b>	<b>52</b>	<b>23.2</b>	<b>10</b>	<b>50.0</b>	<b>62</b>	<b>25.4</b>
<b>Tek ilaç direnci</b>	<b>32</b>	<b>14.3</b>	<b>4</b>	<b>20.0</b>	<b>36</b>	<b>14.8</b>
INH	21	9.4	2	10.0	23	9.4
RIF	0	0.0	2	10.0	2	0.8
EMB	1	0.4	0	0.0	1	0.4
SM	10	4.5	0	0.0	10	4.1
<b>İki ilaç direnci</b>	<b>16</b>	<b>7.1</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>16</b>	<b>6.6</b>
INH+RIF (ÇİD)	4	1.8	0	0.0	4	1.6
INH+EMB	5	2.2	0	0.0	5	2.0
INH+SM	7	3.1	0	0.0	7	2.9
<b>Üç ilaç direnci</b>	<b>2</b>	<b>0.9</b>	<b>4</b>	<b>20.0</b>	<b>6</b>	<b>2.5</b>
INH+RIF+SM (ÇİD)	2	0.9	4	20.0	6	2.5
<b>Dört ilaç direnci</b>	<b>2</b>	<b>0.9</b>	<b>2</b>	<b>10.0</b>	<b>4</b>	<b>1.6</b>
INH+RIF+EMB+SM(ÇİD)	2	0.9	2	10.0	4	1.6
<b>İlaç bazında toplam direnç</b>						
INH	41	18.3	8	40.0	49	20.1
SM	21	9.4	6	30.0	27	11.1
RIF	8	3.6	8	40.0	16	6.6
EMB	8	3.6	2	10.0	10	4.1
<b>Toplam</b>	<b>224</b>	<b>100.0</b>	<b>20</b>	<b>100.0</b>	<b>244</b>	<b>100</b>

INH: İsoniazid, RIF: Rifampisin, EMB: Etambutol, SM: Streptomisin

## Tartışma

Anti-tüberküloz ilaç direnci basildeki nokta mutasyonları sonucu, kromozomal deoksirübonükleikasinin değişikliğe uğramasıyla ortaya çıkmaktadır. Doğal olarak bu direncin kendiliğinden gelişme olasılığı oldukça düşüktür. Tedavide ve tüberküloz kontrol programında yapılan hatalar, TB olgularında dirençli genlerin oluşmasına ve yayılımına neden olmaktadır (9,10).

ÇİD-TB daha önce tedavi uygulanan hastalarda tedavi başarısızlığı ya da tedavinin yanlış uygulanması veya hatalı ilaç kullanımı sonucunda gelişmektedir (1,9). Dünyada INH ve RIF direncindeki artış tüberkülozla mücadele önündeki en büyük engel olarak görülmektedir. DSÖ raporuna göre ÇİD-TB olgularının yarısından fazlası Hindistan (%26),

Endenozya (%11), Nijerya (%9) ve Filipin (%7)'de yer almaktadır (1,2,11).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda yeni tedavi alan olgularda ilaç direnç oranı %16.8-%29.5, önceden tedavi almış olgularda direnç oranları %48.7-%68.5 ve toplam direnç oranları %34.0-%43.2 arasında değişmektedir (8,12-14). Ülkemizde akciğer TB olgularında ilaç direnç çalışmaları, genellikle hastanelerde çeşitli klinik numunelere ait izolatlarla birlikte yapılmaktadır. Verem Savaş Dispanserlerinde akciğer TB olgularına ait izolatlarda ilaç direncini kapsayan çalışmaları sınırlı sayıda bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmada elde edilen veriler, Türkiye Verem Savaş Raporu ve Verem Savaş Dispanserinde akciğer TB'lu olgulardan elde edilen izolatlarla çalışılan antibiyotik dirençlilik oranları ile karşılaştırılmıştır.

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi 'nin 2017 Raporuna göre olguların %76.7'si dört anti-tüberküloz ilaca duyarlı bulunurken %21.3'ünde en az bir ilaca direnç gözlenmiştir. İzolatların %12.8'i bir ilaca (INH, RIF, EMB ve SM direnci sırasıyla %5.8, %1.2, %1.4, %4.4), %4.5'i iki ilaca ve %2.1'i üç ilaca ve %2.0'sinde dört ilaca karşı direnç belirtilmiştir. Toplam ilaç bazında en yüksek ilaç direnci %13.8 ile INH'da saptanmıştır (4).

Saygan ve ark.'ın çalışmasında; 1999-2002 yılları arasında Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Tüberküloz Referans ve Araştırma Laboratuvarına yedi bölgeden gönderilen suşlarda anti-tüberküloz ilaç direnci araştırılmıştır. İzolatların %76.2'si tüm anti-tüberküloz ilaçlara duyarlı bulunurken, %23.7'sinde en az bir anti-tüberküloz ilaca direnç saptanmıştır. Dört ilaca direnç oranı ise %1.2 olarak belirlenmiştir. Toplam direnç oranı INH'a %13.2, RIF'e %13.2, SM'e %9.1, EMB'e %3.3'dür (15).

Talay ve ark.'ın çalışmasında; İstanbul Verem Savaş Dispanserinde dört primer anti-tüberküloz ilaca izolatların %74.1'i duyarlı bulunurken %25.9'unda bir veya daha fazla ilaca

direnç tespit edilmiştir. Yeni olguların %19.2'si eski olguların ise %42.6'sında ilaç direnci belirtilmiştir. Yeni olgularda INH, RIF, EMB ve SM'e direnç oranı sırayla %8.9, %3, %2.2 ve %13.3 iken eski olgularda sırayla %22.2, %22.2, %11.3, %18.5 'dir(8).

Çalışmamız sonuçlarına göre incelenen izolatların %74.6'sı dört primer anti-tüberküloz ilaca duyarlı bulunurken %25.4'ünün en az bir ilaca dirençli olduğu tespit edilmiştir. Buda her dört yeni olgudan birinin en az bir ilaca dirençli olduğu ve bölgemizde oluşacak yeni olguların dirençli basillerle enfekte edilerek antibiyotik direnci yüksek TB olguların artış gösterme riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada, tedavide kullanılan ilaçlarda toplam direnç oranı INH için %10-25, RIF için %3-6, SM için %0.7-19, ETB için %0.7-10 arasında bildirilmektedir (16). Ülke genelinde yapılan çalışmalarda olduğu gibi ilimizde de en yüksek primer ilaç direnci (en az bir ilaca direnç %9.4 ve toplam ilaç direnci %20.1) INH' a karşı tespit edilmiştir ve bunu SM (en az bir ilaca direnci %4.1 ve toplam ilaç direnci %11.1) izlemektedir (4,8,15). Ülke genelinde olduğu gibi INH ve SM direncinin bölgemizde yüksek seviyede tespit edilmesi, tedavide ve profilaksiste yaygın kullanılan bu ilaçların hatalı kullanımının sonucu geliştiği düşünülmektedir.

En az bir ilaca dirençli izolatların (%25.4); %14.8'inde bir ilaca, %6.6'sında iki ilaca, %2.5'inde üç ilaca ve %1.6'sında dört ilaca direnç gözlenmiştir. Olgulardaki ilaç direnci diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında direnç oranları Talay' a göre düşük iken Saygan ve TVSR 'una göre yüksektir (4,8,15). Çalışmamızda TVSR' una göre yeni olgularda INH direnci yüksek iken eski olgularda INH' ın yanı sıra RIF direncinin yüksek olması eski olgularda yüksek ÇİD-TB'a neden olmaktadır (4). Bu artışa uygulanan hatalı tedavi rejimleri ile anti-tüberküloz ilaç duyarlılık testlerinin yapılmaması veya hastaların



tedavi uyumsuzluğunun neden olduğu düşünülmektedir.

Dünyada 2000-2004 döneminde uluslararası bir referans laboratuvarında çalışılan 17690 kültür pozitif olgunun %19.9'unda ÇİD-TB saptanmıştır. ABD'de 1993-2006 yıllarını kapsayan çalışmada bu oran %2.0 ve Hindistan'da 2005 yılında yapılan çalışmada %32.0 olarak rapor edilmektedir (16-18). ÇİD-TB ile ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda, yeni olgularda %1.6-%9.7, eski olgularda ise %16.6-%35.7 oranında değiştiği bildirilmektedir (13,17-24). Yeni ve eski olgularda sırasıyla ÇİD-TB oranı; TVSR %2.5-%21.1 ve DSÖ raporunda da %3.3-%18.0 oranında direnç bildirilmektedir (1,4).

## Sonuç

Çalışma sonuçlarımız, yeni ve eski olgularda ÇİD-TB'un yüksek olması nedeniyle, TB hastalarında kültür ve antibiyogram test sonuçlarına göre tedavi protokolünün oluşturulması ve hastaların doğrudan gözetim altında tedavi edilmesinin gerekliliğini göstermektedir. İlimizde tedavi ve profilaksiste yaygın olarak kullanılan INH ve SM direncinin yüksek olması da hatalı antibiyotik kullanımının önemini göstermekte olup toplumun antibiyotik

## Teşekkür

Çalışmamıza katkılarından dolayı MVSD doktoru Bahadır Tokatlı ve tüm MVSD personellerine teşekkür ederiz.

Saygın'ın yapmış olduğu çalışmada ÇİD-TB oranı %7.9, Talay'ın çalışmasında ÇİD-TB %6.8 olup %3.0'ü primer ve %16.6'sında sekonder direnç saptanmıştır (8,15). Çalışmamızda ÇİD-TB oranları toplamda %5.7 olup yeni olgularda %3.6 ve eski olgularda %30.0 olarak tespit edilmiştir. Çalışma sonucumuza göre yeni ve eski olgularda TB ilaçlarına direnç oranları DSÖ ve Türkiye ortalamasından yüksek iken ülkemizde yapılan çalışma sonuçlarına göre paralellik göstermektedir. İlimizde yeni ve eski TB olgularında ÇİD-TB değerlerinin yüksek çıkması; TB vakalarının tedavisinde izlem ve tedavi başarısının önemine dikkat çekmektedir.

kullanımı konusunda bilinçlendirilmesinin yeni gelişecek ilaç dirençliliğinin engellenmesine ve halk sağlığının korunmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çıkar çatışması; Yazarlar arasında herhangi bir görüş ayrılığı bulunmamaktadır.

Finansal destek; Çalışmanın yürütülmesinde herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Dünya Sağlık Örgütü 2017 raporu. [https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/MDR\\_TB\\_2017.pdf?ua=](https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/MDR_TB_2017.pdf?ua=). Erişebilirlik;09.12.2018 Sarıbaş Z.
2. World Health Organization, Global Tuberculosis Control 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1> Erişim tarihi:22.12.2018.
3. Bektöre B, Haznedaroğlu T, Baylan O, Özyurt M, Özkütük N, Şatanata D, Çavuşoğlu C, Seber E. Çok ilaca dirençli tüberküloz izolatlarında yaygın ilaç direncinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(1): 59-70.
4. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye'de Verem Savaşı 2017 Raporu. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/haberler/verem-savas-raporu-2016-2017/Turkiyede\\_Verem\\_Savasi\\_2017\\_Raporu.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/haberler/verem-savas-raporu-2016-2017/Turkiyede_Verem_Savasi_2017_Raporu.pdf)
5. Çelik C, Dayı F, Kaygusuz R, Bakıcı ZM. Sivas İlinde klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cem Der* 2011;41 (1):37-41.
6. Sevim T. Yeni gelişen tüberküloz ilaçlar. 9. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 5-9 Eylül 2007, Antalya.
7. Çoban G, Akkalyoncu B, Şipit T, Bekteş B, Dursun B, Gözü A. AGHH'de 1997 yılında tüberküloz ilaç direnç oranları. *Solunum Hastalıkları* 2000;11:388-395.
8. Talay F, Altın S, Karasulu L, Kümbetli Ş. İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanserinde 1997-2000 yıllarında belirlenen ilaç direnç oranları. *Van Tıp Derg* 2003;10(1):10-15.
9. Tuncer İ, Türk Dağı H, Solgun G, Şerife Yüksekaya Ş, Akaya O, Arslan U, Fındık D. Konya Bölge Tüberküloz Laboratuvarı'nda 2001-2008 Yılları arasında soyutlanan mikobakteri suşlarının birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlara direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012; 42(1):27-31.
10. Kurtaran B, Akçam A. Tüberküloz tedavisinde direnç sorunu: Tanılar ve öneriler. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve enfeksiyon Anabilim Dalı, Adana. *Arşiv* 2009;18:37.
11. Güneş H, Altın R, Mutlu LC, Doğan M, Oran M, Işık S ve ark. Tekirdağ'da tüberkülozun yıllar içindeki değişimi. *Int J Basic Clin Med* 2014; 3(1):20-25.
12. Aydın O, Cömert FB, Külah C, Aktaş E, Sümbüloğlu V. Zonguldak ilinde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılığının BACTEC MGIT 960 sistemi ile belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008; 38(2): 61-70.
13. Aydın F, Kaklıkkaya N, Bayramoğlu G, Özkul G, Buruk K, U Dinç ve ark. Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(1): 36-42.
14. Muz MH, Turgut T, Muz A. Akciğer tüberkülozunda balgam numunelerinden *Mycobacterium tuberculosis* indirekt mikroskopi, kültür ve PCR ile saptanması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000;48(1):5-11.
15. Sayğan-MB, Ocak F, Ceyhanı, Cesur S, Tarhan G, Gümüslü F ve ark. Bölge tüberküloz laboratuvarlarından gönderilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının major antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları. <http://www.verem.org.tr/pdf/PS.pdf>. Erişim tarihi: 22.12.2018.
16. Öz Y, Aslan M, Akşit F, Durmaz G, Kiraz N. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi *ANKEM Derg* 2012;26(1):20-24.
17. Mitchison DA. Controversial issues in tuberculosis: Drug resistance in tuberculosis. *Eur. J.* 2005;25:376-379.
18. Dündar D, Sönmez-Tamer G. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranı. *Klinik Dergisi* 2009;22(2):52-54.
19. Durmaz R. *Mycobacterium tuberculosis*'de direnç sorunu. *ANKEM Derg* 2005;19(2):107-110
20. Ateş G, Akyıldız L, Yıldız T. Akciğer tüberkülozlu 117 olgunun tanısında balgam yaymasının kullanımı. *Dicle Tıp Dergisi* 2007;34 (1):33-37.
21. Tansel Ö, Yüksel P, Kuloğlu F, Akata F. *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının anti-tüberküloz ilaçlara direnci: Trakya Üniversitesi Hastane'sinin iki yıllık sonuçları. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17 (1)23-29.



**22.** Tuncer İ, Türk Dağı H, Solgun G, Şerife Yüksekaya Ş, Akaya O, Arslan U, Fındık D. Konya Bölge Tüberküloz Laboratuvarı'nda 2001-2008 Yılları arasında soyutlanan mikobakteri suşlarının birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlara direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012; 42(1):27-31.

**23.** Özekinci T, Özbek E, Gedik M, Temiz H, Atmaca S. 2001-2003 yılları arasında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarında ilaç direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006; 36(1):31-34.

**24.** Sarıbaş Z. Tüberküloz tedavisinde yeni ilaç geliştirme çalışmaları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37: 159-63.