

138795

T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ MİKROBİYOLOJİ  
LABORATUVARINA TÜBERKÜLOZ ÖN TANISIYLA GÖNDERİLEN  
ÖRNEKLERDE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX'İN  
GÖRÜLME SIKLIĞI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Bio. Cem ÇELİK**

UZMANLIK KURULU  
T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Danışman Öğretim Üyesi  
Prof.Dr.M.Zahir BAKICI**

138395

**Eylül-2003**

**SİVAS**

“ Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu’nun 05.01.1984 tarih ve 84/1 no’lu kararıyla kabul edilen tez yazma yönergesine göre hazırlanmıştır.”

## **TEŐEKKÖR**

Bu alıŐmamn gerçekleŐmesinde yardım ve desteklerini esirgemeyen Sayın Prof.Dr.M.Zahir BAKICI ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı personeline sonsuz teŐekkÖrlerimi sunarım

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ ve YÖNTEM	26
BULGULAR	29
TARTIŞMA	33
SONUÇLAR	39
ÖZET	41
SUMMARY	42
KAYNAKLAR	43

## TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo I.</b> Başlıca Antitüberküloz ilaçları	12
<b>Tablo II.</b> Şimdi ve Gelecekte Dünyada Tüberküloz	20
<b>Tablo III.</b> Ülkemizde Tüberküloz Hastalığında Ölüm Oranları	23
<b>Tablo IV.</b> Ülkemizde Tüberküloz İnsidansının Yıllara Göre Dağılımı	24
<b>Tablo V.</b> Ülkemizde 0 – 6 Yaş Grubundaki Enfeksiyon Prevalansı	25
<b>Tablo VI.</b> Tüberküloz Düşünölen Hastalardan Gönderilen Çeşitli Örneklerin ARB Mikroskopisi ve Tbc Kültür Sonuçları	30
<b>Tablo VII.</b> Tüberküloz Düşünölen Hastalara Uygulanan PPD Deri Testi Sonuçları	31
<b>Tablo VIII.</b> Çeşitli Örneklerden Üretilen M.tuberculosis complex'inin Antimikobakteriyel Maddelere Karşı Direnç ve Duyarlılıkları	32

## GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz neredeyse insanlık tarihi kadar eski bir hastalıktır. Almanya'da bulunan ve M.Ö. 8000 yılına dek uzanan tarih öncesi insana ait iskelet kalıntılarının hastalık izleri taşıdığı, eski Mısır uygarlığına ait iskeletlerde ve İnkâ dönemi insanların da Pott hastalığına (Vertebra tüberkülozuna) bağlı kesin bulgular saptanmıştır (1).

Yapılan araştırmalar Mycobacterium tuberculosis'in aslında Mycobacterium bovis'ten türediğini ve bu türün insanlığın hayvanları evcilleştirip süt içmeye başladığı dönemde hastalığa yol açtığı ve yerleşik yaşama geçişle birlikte hastalığın yaygınlaştığını ortaya koymuştur (1).

Tarih dönemleri boyunca tüm toplumlarda önemli sağlık sorunları oluşturan tüberküloz, İngiltere'de sanayi devrimi ile birlikte çevresel faktörlerin de etkisiyle epidemik bir hal almış olup önce Avrupa ülkelerine sonra da tüm dünyaya yayılmıştır (2).

16. yüzyılda İngiltere'de başlayan tüberküloz salgını endüstri devrimi ve kentlerdeki kalabalık yaşam koşulları nedeniyle yaklaşık 1780 yıllarında doruğa ulaşmıştır. Daha sonra da Batı Avrupa'nın tüm büyük kentlerine yayılan hastalık bu bölgede 1800'lü yılların başında tepeye ulaşmıştır (3).

Hastalığın bulaşıcı karakterde olduğu hakkındaki kuşkular ilk kez Fracastorius tarafından 16.yüzyılda ileri sürülmüştür. Willemin 1865 yılında tüberkülozdan ölen kişilerin akciğer kavite örneklerini tavşanlara inoküle ederek hayvanlarda hastalık oluşturmayı başarmıştır (2).

Tüberküloz hastalığı, sağaltım yöntemlerindeki ilerlemelere karşın, bugün de bütün dünyada özellikle az gelişmiş ülkelerde yaygın olarak bulunan enfeksiyonlardan birisidir (4).

1993 yılında Dünya Sağlık Örgütü dünyanın bir çok bölgesinde tüberkülozun kontrol dışında olduğunu ve önemli derecede ihmal edildiğini, ortaya koyarak tüberküloz kontrolü konusunda acil durum ilan etti (1).

1994 yılında dünya nüfusu 5.7 milyar olarak tahmin edilirken, tüberküloz basili ile enfekte kişi sayısı yaklaşık 1.9 milyardı. Yani dünya nüfusunun üçte biri tüberküloz basili ile enfekte durumdaydı. Dünyada her yıl yaklaşık 8 milyon kişi hastalanmakta, 3 milyon kişi de ölmektedir. 1990 yılında bu sayı 2.5 milyon kişi olup, Dünya Sağlık Örgütü 2005 yılında Dünyada tüberküloz hastalığından 4 milyon kişinin öleceğini tahmin etmektedir (5,6,7).

Dünyada 1994 yılında 14 milyon kişi HIV virüsü ile enfekte iken bunlardan 5.6 milyon kişi ek olarak Mycobacterium tuberculosis ile de enfekte idiler. Antimikobakteriyel maddelere dirençli tüberküloz olgularının tedavi edilemeyişi ve çevrelerini enfekte etmeleri, HIV enfeksiyonunun artışı tüberkülozun durumunu günümüzde tekrar dramatik hale getirmiştir (7).

Şayet Dünya çapında tüberküloz kontrol koşulları şu anki durumunu devam ettirirse, önümüzdeki yıllarda yaklaşık 90 milyon yeni olgunun ve 30 milyon da ölümün gerçekleşeceği ifade edilmektedir (8).

Gelişmiş ülkelerde gerek yaşam koşullarının giderek iyileşmesi gerekse aşılama çalışmalarının iyi bir şekilde uygulanması tüberküloz riskini bir miktar geri çekmişse de özellikle son yıllarda tüberküloz olgularında tekrar bir artış eğilimi görülmüştür. Son yıllarda Mycobacterium tuberculosis complex enfeksiyonlarında % 18'lik bir artış görülmüştür. Dünya çapında her yıl 8 milyon yeni tüberküloz olgusu ve 3 milyon tüberküloza bağlı ölüm görülmektedir (9).

Ülkemizde hasta bildirim ve kayıt sisteminde önemli sorunlar olduğundan tüberküloz konusundaki veriler oldukça yetersizdir. Eldeki rakamlar verem savaş dispanserlerinden gelen bilgilere dayanan Sağlık Bakanlığı Veremle Savaş Dairesi Başkanlığı verileridir. Bu verilerin Çalışma Bakanlığı SSK hastanelerinden hizmet alanlarla , Üniversitelere bağlı hastanelerden hizmet alanların büyük bir

bölümünü kapsamadığı gibi dispanserlerde kaydı olmayan diğer bir çok hastayı da kapsamadığı görülmüştür (1).

Türkiye'de tüberküloz kontrolünün merkez birimi Sağlık Bakanlığı'na bağlı Veremle Savaş Dairesi Başkanlığı'dır. Fakat mevcut sağlık örgütlenmesi yapısı nedeniyle tam anlamıyla merkezi kontrol birimi görevini yapamamaktadır(10).

Çalışmamızda 2001-02 yıllarında Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesine başvuran hastalardan tüberküloz düşünülenlerinin laboratuvar bulgularına göre Mycobacterium tuberculosis complex'inin görülme sıklığı ve bunların antimikobakteriyel maddelere karşı direnç ve duyarlılıkları değerlendirilmeye çalışılmıştır.



## GENEL BİLGİLER

Tüberküloz önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına karşın günümüzde yüksek morbidite ve mortalite bakımından önemini sürdürmekte, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerin önemli bir sağlık problemi olarak kalmaya devam etmektedir (11).

İnsanlarda en sık tüberküloz oluşturan bakteriler Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium africanum ve Mycobacterium microti olup, bunlar Mycobacterium tuberculosis kompleksi olarak adlandırılırlar. Ayrıca Mycobacterium avium, Mycobacterium kansasii gibi bazı fırsatçı mikobakteriler de tüberküloz etkeni olabilirler (2,4).

Günümüzde tüberküloz olgularından en sık izole edilen tür Mycobacterium tuberculosis'dir (12).

Mikrobiyoloji laboratuvarında tüberküloz basili/bakterisi aranması, izolasyonu, tanımlanması ve ilaç duyarlılık testlerinin uygulanmasında farklı yöntemler kullanılmaktadır. Klinik örneklerin toplanma ve laboratuvara iletilme yöntemleri, laboratuvar tanısını çok etkiler. Örnekler temiz steril kaplarda toplanmalı ve diğer bakterilerin üremesini engellemek amacıyla işleme alınıncaya kadar buzdolabında saklanmalıdır. Örnek karışık flora içeriyorsa mümkün olan en kısa zamanda işleme alınmalıdır. Eğer örneğin laboratuvara gönderilmesi için postalanması gerekiyorsa örnek su geçirmeyen burgu kapaklı bir taşıyıcıya konulmalıdır(13,14).

Hangi örneğin laboratuvara gönderileceğini hastanın klinik seyri belirler . Tutulum vücudun her bölgesinde olabileceği için çok çeşitli materyaller alınıp laboratuvara gönderilebilir. En sık gönderilen örnek solunum sistemine ait olan materyaller olup,bunlar balgam, aklık mide suyu, bronşiyal alveoler lavaj sıvısı vb. şeklindedir. Diğer örnekler idrar, kan, BOS, abse materyali, endometriyal kazıntı ya da kemik iliği gibi doku örnekleri, diğer vücut sıvıları ve gaita olabilir.

Örnekler toplanırken aerosol oluşumuna engel olunmalı ve işlemler iyi havalandırılan yerlerde ve hatta özel kabinlerde yapılmalıdır (15).

Mikrobiyoloji (tüberküloz) laboratuvarlarının tanı yöntemleri aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir.

**I- Mikroskopi**

**II- Kültür**

**III- Deri testi**

### **I - Mikroskopi**

*Mycobacterium tuberculosis*, çomak şeklinde, uçları yuvarlak, 0,3-0,6 µm eninde ve 1-4 µm boyunda, düz veya hafif kıvrık, ince bir basildir. Klinik örneklerde tek tek veya ikili üçlü küçük gruplar halinde bulunur. *Mycobacterium bovis* ise daha kalın ve kısadır. Bazen nokta gibi granüllü, bazen uzun şekillerde görülür (2).

*Mycobacterium tuberculosis* hareketsiz, sporsuz ve kapsülsüzdür. Hücre duvar yapısının büyük bölümünü oluşturan lipidlerin hidrofobik özelliğinden dolayı bakteriyolojik boyalarla zor boyanırlar. Yeni lezyonlardan ve genç kültürlerden gram ile hazırlanan preparatlarda bazen çok zayıf ve düzensiz olarak Gr (+) boyanabilirlerse de gram boyama özelliklerinden bahsedilmez (2).

*Mycobacterium*'un hücre duvarı mikolik asit olarak adlandırılan yağ asitlerinden zengin olduğu için fuksinle boyanabilir ve asit alkolle bu boyayı geri bırakmaz. Bu özellikleri sayesinde yapılan mikroskopik incelemeler erken tanı ve tedavinin takibinde rol oynar (16).

Ehrlich - Ziehl - Neelsen yöntemi ile boyamada preparatlar alevden geçirilerek veya 65 - 70 °C 'de 2 saat bekletilip tespit edildikten sonra karbolfuksin ile kaplanır, lamlar buhar çıkacak ama kaynamayacak şekilde 4-5 dk. ısıtılıp yıkanır ve asit-alkol karışımı ( 3 ml HCl+ 97 ml Etil Alkol - % 90-94'lük ) ile 15-20 sn. dekolorizasyona tabi tutulur. Tekrar su ile yıkandıktan sonra zıt bir

boyada ( Löfflerin metilen mavisi - malaşit yeşili vb.) 30 sn-2 dk. tutulur. Yıkandır havada kurutulup, mikroskopta incelenir. Kinyoun boyama yönteminde ise karbolfuksin'in miktarı bir önceki yönteme göre 4 kat yoğun boya içerdiğinden alttan ısıtmaya gerek kalmaz. Diğer bütün işlemler ise aynıdır.

Bu yöntemlerde aside dirençli bakteriler mavi veya yeşil zeminde parlak kırmızı renkte görünürler. Bazı örneklerde bakteri stoplazmasında bulunan polifosfat granülleri ve vakuollerin değişik derecelerde boya almaları nedeniyle, basiller düzensiz şekilde boyanıp, boncuk dizisi veya tesbih tanesi şeklinde görünebilirler (2).

Boyalı preparatlar örnekten direkt hazırlanabileceği gibi dekontaminasyon sonrası elde edilen çöküntüden de hazırlanabilir. Boyalı preparatta basil saptanabilmesi için örneğin mililitresinde 5000-10000 basil bulunması gereklidir. Kültürde ise pozitif sonuç alabilmek için örneğin mililitresinde 10-100 basil bulunması yeterlidir.

Klinik örneklerdeki mikobakterilerin gösterilmesinde florokrom boyama yöntemlerinden ( Auramin-Fenol, Auramin-Rodamin vb.) de yararlanılmaktadır. En sık kullanılan Auramin-Rodamin boyamasıdır. Preparat tespit edildikten sonra üzerine Auramin-Rodamin çözeltisi dökülüp 15-20 dk. bekletilir. Su ile yıkandıktan sonra 2-4 dk. Potasyum permanganatta bekletilir. Aside dirençli basiller siyah zeminde parlak sarı renkte görünür.

Konsantrasyon yöntemleri mikroskopik incelemenin duyarlılığını artırmaktadır. Ancak mikroskopinin negatif olması tüberkülozu bertaraf ettirmez. Akciğer tüberkülozu olan hastaların ancak % 50-80'ninde mikroskopi pozitifdir.

Diğer Mycobacteriumların varlığında da mikroskopi pozitif olabilir. Bu durum mikroskopinin tanı ve takipte kullanımını sınırlandıran bir faktördür. Asidoresiztan boyanan diğer mikroorganizmalardan bazıları ; Nocardia , Rhodococcus, Cryptosporidium ve Isospora spp olup bunları dikkatli bir göz tüberküloz basillerinden morfolojilerinin farklılığı ile ayırabilir (17).

Mikroskopik tanı, tedavinin takibinde de kullanılan bir parametredir. Antitüberküloz ilaçlara başlandıktan sonra kültür negatifleşirken mikroskopide asido rezistan bakteriler (ARB) pozitif görülebilir. Ancak saptanan basil sayısının azalması gerekmektedir. Eğer sayı azalmıyorsa ilaç direnci söz konusu olabilir (18).

Boyama yöntemlerinin karbolfuksin ve Florokrom yöntemleri olarak ayrıldığından söz etmiştik. Karbolfuksin yöntemlerinde 100x objektifle en az 300-400 saha taranmalıdır. Bu yaklaşık 15-20 dk. sürmektedir. Florokrom yönteminde de aynı prensiple inceleme florasan mikroskopla yapılmaktadır. İncelemede 25x objektif, doğrulama için ise 40x objektif kullanılmaktadır. Bu durum inceleme süresini kısaltmaktadır. Ancak florokrom yönteminde preparat boyandığı gün incelenmelidir. Ölü basillerde bu yöntemle boyanabilir. Bu nedenle florokrom yöntemle boyanmış preparatlarda mikroskopi pozitifken, kültürde üreme olmayabilir. Yine ölü basillerin boyanması nedeniyle tedavinin takibinde de florokrom yöntemi yanıltıcı olabilir. Bu gibi durumlarda aynı örnek karbolfuksin yöntemiyle tekrar boyanıp incelenmelidir.

Son yıllarda büyük bir hızla büyüyen HIV epidemisi tüberküloz oranlarını da direk olarak etkilemektedir. HIV enfeksiyonu tüberküloz riskini ve ARB negatifliğini belirgin olarak artırdığından tanı koymada güçlükler neden olmaktadır (19).

## **II - Kültür**

Tüberküloz şüphesi görülen tüm olgularda kültür uygulanmalıdır. Kültür mikroskopiden daha anlamlıdır. Tanımlama parametrelerini uygulamak, ilaç duyarlılık testlerini yapabilmek ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan genotipleme için kültür gereklidir. Kültürün sensitivitesi % 80-85., spesifitesi ise %98'dir (17).

*Mycobacterium tuberculosis*, zorunlu aerop bir bakteridir. İyi oksijenlenmiş besiyerlerinde oldukça iyi ürerken, oksijen miktarındaki düşmeler

bakterinin üreme hızına olumsuz etki eder. Ortamdaki % 5-10 CO<sub>2</sub> üreme hızına olumlu etki eder. Bakterinin optimal üreme ısısı 37 °C olup, pH üreme sınırları ise 6.0-7.6 arasındır. Mycobacterium bovis ilk izolasyonda mikroaerofiliktir (2,4).

Mikobakteriler enerji gereksinimlerini basit karbon ( gliserol, glikoz vb.) kaynaklarından sağlar. Mycobacterium tuberculosis, ilk izolasyonda gliserinli besiyerlerinde iyi üreme gösterirken, Mycobacterium bovis başlangıçta güçlük çekmesine karşın, bir süre sonra ortama uyum sağlar.

Tüberküloz bakterileri amonyum tuzları ve asit aminleri nitrojen kaynağı olarak kullanabilir. Ancak asparajinli besiyerlerini daha çok sever. Eser metal element yetersizliklerinin , hücrenin yapı ve metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olup, en önemli eser metal element demirdir. Mikobakterilerin iyi gelişebilmeleri için Potasyum, Magnezyum tuzları, Sülfat ve Fosforlara da ihtiyacı vardır.

Mikobakteriler ilk izolasyonda içinde yumurta-patates veya serum-agar bulunan kompleks besiyerlerine ihtiyaç duyar daha sonraki pasajlarda basit sentetik besiyerlerinde de üretilebilir.

Kültür için kullanılan besiyerleri sıvı besiyerleri, yumurtalı besiyerleri ve agar içeren besiyerleri olarak 3 gruba ayrılabilir. Bu besiyerlerinin tümünde antibiyotik eklenerek selektif hale getirilebilir. Yumurtalı besiyerlerinde üreme biraz daha iyi olmakla beraber agar içerenlerde daha hızlıdır. En hızlı üreme ise sıvı besiyerlerinde gözlenmektedir (17).

Organik maddeler içeren yumurtalı besiyerleri ilk izolasyonda sıklıkla kullanılır. Löwenstein-Jensen, Petragoni, Trudeau, American Thorasic Society, Dorset ve Besredka besiyerleri örnek olarak verilebilir. Yumurtalı besiyerlerinden en sık kullanılanı Löweinstein-Jensen'dir. İçinde tam yumurta, patates unu, gliserol, çeşitli tuz-mineraller ve malaşit yeşili vardır. Malaşit yeşili, mikobakterileri etkilemeyen ancak birçok bakterinin üremesini engelleyen bir madde olarak tüm besiyerlerinde bulunur. Petragoni bir diğer yumurtalı besiyeridir. İnhibitör madde olan malaşit yeşilini daha yüksek konsantrasyonda

içermektedir ve bu nedenle kontaminasyonun çok olduğu örneklerde tercih edilebilir. American Thoracic Society Medium ise malaşit yeşilini en düşük konsantrasyonda içerir ve vücut sıvıları gibi steril örneklerde önerilmektedir.

Yumurtalı besiyerleri, agar içerenlere göre daha geç kurumaktadır. Bir diğer avantajı üremenin birçok Mycobacterium türlerinde daha iyi gözlenmesidir. Düşük miktardaki toksik maddelerin nötralizasyonu da sağlanır. Ancak kontaminasyon halinde besiyerinin tüm yüzeyi etkilenebilir. Ayrıca bazı antibiyotikler yumurtayla etkileşime girdiği için ilaç duyarlılık testlerinde kullanımı kısıtlıdır.

Yumurtasız besiyerleri içerisinde en sık kullanılanı Middlebrook'tur. 7H9 sıvı, 7H10, 7H11 ve 7H12 ise katıdır. Katılaştırma agarla sağlanır. Agar içeren Middlebrook ve Cohen besiyerleri şeffaf olup koloniler 10-12 günde saptanmaya başlanır. Opak olan Löwenstein-Jensen besiyerinde ise bu süre 18-24 gündür. Bu hızlı saptanma biotin ve katalazın örnekte bulunabilen zarar görmüş basilleri etkilemesine bağlıdır. Besiyerinin şeffaf olması mikroskopik kolonileri inceleme şansı verir. Bu ise tanımlama için çok önemli kriterdir. Middlebrook 7H9 ve 7H10 en sık kullanılan ilk izolasyon besiyerleridir. Kazein hidrolizatının eklenmesi ile elde edilen 7H11 ise İsoniaside dirençli Mycobacterium'ların üremesini sağlar. Middlebrook 7H10 ve 7H11 malaşit yeşili içermektedir, ancak yumurtalı besiyerlerinden çok daha düşük konsantrasyondadır. Güneş ışığı ve Floresan lambanın ışığı besiyerinden formaldehit salınımına yol açmaktadır. Buzdolabında 4 haftadan uzun saklamanında benzeri bir etkisi bulunmaktadır (13).

Antibiyotik eklenerek elde edilen selektif besiyerlerinde bakteriyel ve fungal kontaminantlar inhibe edilebilmektedirler. Ancak Mycobacterium'larında üremesini inhibe edebilmektedir. Selektif besiyerleri tek başına kullanılmamalı, yumurtalı ya da agar içeren bir katı besiyeri ya da bir sıvı besiyeri de eklenmelidir (13).

Mycobacterium bakterilerinin bölünme zamanları 6 saat veya daha da fazla olduğu için üremeleri birçok bakterilere göre oldukça yavaştır. Klasik

besiyerlerinde görünür kolonilerin oluşması için ortalama 3-6 hafta gereklidir (20).

*Mycobacterium tuberculosis*'te ikiye bölünme süresi 15-20 saattir. Kesin olmamakla beraber bunun, DNA dependent RNA polimeraz enzim defektine bağlı olduğu sanılmaktadır. Süre *Mycobacterium bovis*'te daha uzundur. *Mycobacterium tuberculosis* yumurtalı besiyerlerinde 37°C 'de 2-3 haftada üstü ve kenarları girintili çıkıntılı kuru, sert, kirli beyaz veya deve tüyü renginde 1-2 mm çaplı pigmentsiz koloniler oluşturur (2).

Ticari sıvı besiyerlerinin kullanımı *Mycobacterium* tanısında kolaylık sağlamıştır. Bu sistemler arasında BACTEC 460, (Becton Dickinson Microbiology Systems Sparks MD), *Mycobacterial Growth Indicator Tube* (MGIT) Sistemi (BBL Becton Dickinson Microbiology Systems, Hunt Valley MD) MB REDOX (Heipna Diagnostika), Extra Sensing Power (ESP), BacT/ALERT MB Susceptibility Kit (Organon Teknika, Durham NC) sayılabilir. Bu sistemler sıvı Middlebrook 7H12 içermekte olup *Mycobacterium* saptamak için radyometrik yada kolorimetrik materyal eklenerek elde edilmiştir. Sıvı sistemlerde 1-3 haftada üreme saptanırken, katı besiyerlerinde üreme 3-8 hafta sürebilmektedir (13,21).

Ticari sistemler arasında en sık kullanılanlardan birisi BACTEC olarak adlandırılan sistemdir. BACTEC 12 B (7H12 Middlebrook) içinde <sup>14</sup>C işaretli palmitik asit bulunmaktadır. *Mycobacterium*'un varlığında kullanılan palmitik asitten açığa çıkan <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> otomatize cihaz tarafından saptanmaktadır. Saptanan <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> miktarındaki artış growth index (GI) olarak adlandırılmaktadır. GI'de artış basilin üremesi olarak değerlendirilmektedir. Bu sistemle *Mycobacterium tuberculosis* saptanma süresi 4 ile 25 gün arasındadır. Tanımlama için NAP (p-nitro-asetilamino β -hidroksipropiyofenon) testi kullanılmaktadır.

MGIT sisteminde ise altında floresan bileşiği bulunan tüpler kullanılmaktadır. Besiyeri olarak modifiye 7H11 kullanılmaktadır. Oksijene duyarlı olan floresan bileşik basilin oksijeni kullanması ile floresan ışık yaymakta ve Wood lambası ile saptanabilmektedir. Üreme ayrıca besiyerinde turbidite artışı şeklinde de gözlenebilmektedir. Ortalama üreme zamanı ARB

pozitif olan örnekler için 7.2 gün, negatif olan örnekler için ise 19.1 gündür. Üremenin pozitif olduğu tüpler tercihen Ziehl-Neelsen ile boyanarak incelenmelidir. Üremenin negatif olduğu tüplerin ise 6 hafta inkübasyonuna devam edilmelidir (13,21).

Ticari sistemlerin dışında sıvı besiyerlerinin kullanımı söz konusudur. Middlebrook 7H9 ve Dubos Tween albumin, Proscaver-Beck ve sıvı tüberküloz besiyeri bunlardandır. Bu besiyerleri primer izolasyonlarda kullanıldıkları gibi, subkültür hazırlamakta ve ilaç duyarlılık testleri için de kullanılabilirler.

Mycobacterium genusu 80'den fazla tür içermektedir ve bunların çoğunluğu insanlardan nonpatojen yada patojen olarak izole edilebilmektedir. Kültür sonrası Mycobacterium tuberculosis tanımlaması için konvansiyonel yöntemler kullanılabilir. Koloni morfolojisi bunlardan biridir. Mycobacterium tuberculosis R tipi koloni yapar. Koloniler ince, basık ve kolay kırılabilir özelliktedir. Koloni morfolojisi a gar i çeren besiyerlerinde daha karakteristiktir. Kültürün kontamine olup olmadığı da koloni morfolojisinden anlaşılabilir. Koloniden boyalı preparat yapıp incelenmelidir. Diğer biyokimyasal testler de bu koloniden yapılır. Niacin testi pozitifdir, ancak bazı ilaç direnci gösteren suşlar negatif bulunabilir. Nitrat testi pozitifdir. Katalaz testi pozitif olup 68°C de bu özelliğini yitirir.

Konvansiyonel yöntemler sık kullanılan, ucuz ve standardize işlemlerdir. Buna karşılık deneyimli personel gerektirmekte, tür içi varyasyonlar gösterebilmekte ve zaman almaktadır. Hızlı tanımlama yapabilmek için geliştirilmiş yöntemler vardır. BACTEC'te üremiş olan Mycobacterium spp için kullanılan NAP testi bunlardan birisidir. Mycobacterium tuberculosis complex (Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium africanum ) NAP varlığında üreyememekte ve GI artışı gösterememektedir. Ancak BACTEC 'de kullanılan PANTA Mycobacterium kansasii'nin üremesini inhibe ederek yalancı negatifliğe yol açabilmektedir. Ayrıca Mycobacterium tuberculosis ile Mycobacterium Other Than Tuberculosis (MOTT) 'in birlikte yapabileceği enfeksiyonlarda da MOTT'a bağlı GI artışı yalancı pozitifliğe yol açabilir.



Tablo I de görüldüğü gibi Mycobacterium tuberculosis'e karşı çok az etkin ilaç bulunduğu için dirençli suşlar tüberküloz kontrolünde önemli bir tehdittir. En önemli iki ilaç olan İzoniazid (INH) ve Rifampisine (RMP) karşı direnç olması hali multi-drug resistance (MDR) olarak adlandırılmakta ve bu suşların yayılması tüberküloz epidemiyolojisi ve kontrol programları açısından ciddi sorun olmaktadır. Bu suşlarla infekte hastaların tedavileri güçleşmekte, ikincil ilaçlarla tedavi daha toksik ve pahalı olmaktadır.

**Tablo I. Başlıca Antitüberküloz ilaçları**

Birincil ilaçlar	Anti Tüberküloz etki	İkincil İlaçlar	Anti Tüberküloz etki
Izoniazid	++++	Etionamit	+++
Rifampisin	++++	Amikasin	+++
Pirozinamid	+++	Sikloserin	++
Streptomisin	+++	Tiasetazon	+
Etambutol	++	PAS	+
		Ofloksasin	++

Tüberküloz tedavisinde etkili bir tedavi uygulanması, kombine tedavi uygulanması, tedavinin kesintisiz ve uzun süreli olması genel prensiplerdendir (22).

Antitüberküloz ilaçlara direnç bakterinin çoğalması sırasında spontan olarak gelişen genetik mutasyonlara bağlıdır. Bu suşların diğer insanlara bulaşması ile infeksiyonun başlangıcında ilaç direnci olması haline primer direnç denmektedir.

İlaç duyarlılık testleri hastanın ilk izolatında tedaviye yön vermek için yapılır. Tedaviye başlandıktan üç ay sonra hala kültürün pozitif olması yada kültürün negatifleşmesinden sonra tekrar pozitifleşmesi halinde de ilaç testleri tekrarlanmalıdır.

İlaç duyarlılık testleri; apsolut konsantrasyon yöntemi, resistans oran yöntemi, proporsiyon yöntemi ve BACTEC de <sup>14</sup>C işaretli palmitik asit içeren şişelere seri dilüsyonlar halinde antibiyotik eklenerek GI artış takibi yöntemleriyle yapılır (23).

Tüberküloz tedavisinden sonra semptomlar genellikle dört hafta içinde kaybolur ve İNH-RMP içeren uygulamalarla tedavi edilen hastaların % 85' inde ikinci ayın sonunda balgam kültürleri negatifleşir. Balgam sürüntü ve kültür incelemeleri negatif sonuç alınıncaya kadar ayda en az bir kez yapılmalıdır (24).

### **III – Deri Testi**

Tüberkülin: Tüberküloz basillerinin yoğunlaştırılmış kültür süzüntüsüdür. İlk kez Koch tarafından elde edilen eski tüberkülin Mycobacterium tuberculosis ve Mycobacterium bovis'in sıvı besiyerlerinde 37°C de 6-8 hafta üretilmesini takiben akım halindeki buharla öldürülmesi, ilk hacminin 1/10' u kalıncaya kadar ısıyla yoğunlaştırılması ve filtrasyonla sterilize edilmesi sonucu elde edilen saf olmayan bir üründür. Günümüzde kullanılan PPD (Prufied Protein Derivative) eski tüberkülinin kollodyen membranlardan süzülmesi ve amonyum sülfatla çöktürülmesi sonucu elde edilmiş daha saf bir üründür. PPD'nin intradermal enjeksiyonu sonucu oluşan tipIV aşırı duyarlılık reaksiyonu değerlendirilir (2,25).

Purifiye protein derivesi (PPD), ısı ile sterilize edilmiş tüberküloz basiline ait kültür filtratlarından hazırlanmaktadır. Tüm tüberkülinler için referans standart materyaldir. PPD'nin bileşimindeki proteinler küçük molekül ağırlığında olduğu için mikobakteri ile daha önceden karşılaşmamış olan bireylerde duyarlılığa yol açmazlar. Aktif tüberkülozlu hastalarda tüberkülin reaksiyonunun büyüklüğü, prognostik bir anlam yada önem taşımamaktadır. Bireyin PPD reaktivitesi hastalığı düşündürür ancak tüberküloz tanısı koydurmaz. Hastada saptanan güçlü bir tüberkülin reaksiyonu ne konağın direncini ne de basilin antijenik yükünü gösterir. PPD reaktivitesi daha çok bireyin immün cevabının bir ölçüsüdür. Üstelik hastalık için prognostik değeri de yoktur (26).

PPD deri testinin immünolojik temeli tam olarak bilinmemektedir. Enjeksiyonun yapıldığı bölgede oluşan endürasyonun hem duyarlanmış T lenfositlerinin bölgeye gelmesinden, hem de bu lenfositlerden salınan lenfokinlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Lenfositlerden salınan lenfokinlerin vazodilatasyona, ödem oluşumuna ve diğer inflamatuvar hücrelerin bölgeye toplanmalarına yol açar. İmmün sistemi sağlam bir kişide aktif tüberküloz gelişebilir ve tüberkülin reaksiyonu negatif olabilir. Bu durum hastalığın terminal döneminde oldukça sık görülür, aynı zamanda hastalığın erken döneminde de hastalık nedeniyle hastaneye başvuru sırasında hastaların %20 – 25' inde deri testi negatif olabilir (27).

Tüberkülin deri testi; hastalığın kontrolünde ayırıcı tanısında, olguların ortaya çıkarılmasında ve hücrel immüitenin değerlendirilmesinde kullanılır. Daha önce basille karşılaşmış kişilere intradermal olarak tüberkülin verilmesi enjeksiyon yerinde eritemli veya eritemsiz bir endurasyon oluşmasına neden olur. Endurasyonun çapı ve şiddeti enjekte edilen tüberkülinin miktarına ve şahsın duyarlılığına bağlı olarak değişir. Duyarlılığın derecesi, reaksiyon alanının çapı ölçülerek tayin edilebilir ancak ciltte meydana gelen reaksiyonun büyüklüğü ile hastalık derecesi arasında bir paralellik yoktur.

Tüberkülin testinin yeni doğan ve gebelere uygulanmasının hiçbir sakıncası yoktur. Ancak immün sistemleri henüz tam olarak gelişmediğinden Mycobacterium tuberculosis ile infekte yeni doğanların çoğunda teste yanıt alınmaz.

Tüberkülin testinin yapılmasında; Mantoux, Moro, Jet enjeksiyon, Multiple-puncture (çok delikli), Vollmer patch pirquet yöntemleri kullanılabilir.

Mantoux testi doz ayarlamasının kolay yapılması ve sonuçların uyumlu olması gibi sebeplerle standart yöntem olarak kabul edilir. Test ön kolun ön yüzünün temizlenmiş derisi içerisine PPD' nin 0,1 cc verilmesi ile yapılır. Enjeksiyon özel tüberkülin enjektörü kullanılarak yapılır. Tüberkülin doğru olarak deri içine enjekte edilirse 6-10 mm çapında, sivrisinek ısırmasına benzer, soluk

renkte bir kabarcık meydana gelir. Tanıda ve toplum taramalarında kullanılan standart tüberkülin dozu 5 TU'dir.

Testler enjeksiyondan 48 - 72 saat sonra değerlendirilmelidir. Okuma iyi bir ışıktaki ve ön kol hafif fleksiyon halinde iken yapılmalıdır. Endurasyonun bulunup bulunmadığı gözle ve parmakla dokunarak araştırılır. Endurasyonun çapı ön kolun uzun eksenine dik olarak mm cinsinden kaydedilir. Endurasyonsuz eritemin değeri yoktur. Test sonucunda 10 mm veya daha fazla endurasyon pozitif reaksiyon olarak değerlendirilir. Pozitif tüberkülin testi kişinin Mycobacterium tuberculosis ile karşılaştığını gösterir fakat aktif tüberküloz kanıtı değildir. Tüberküline karşı duyarlılık Mycobacterium tuberculosis ile karşılaşmadan 2-10 hafta sonra meydana gelir. Duyarlılık bir defa kazanılınca, devamlı kalma eğilimindedir. Yine 0-4 mm arasındaki endurasyon ise negatif sonuç olarak değerlendirilir. Alerjiye neden olabilecek durumların bulunmadığı kişide negatif reaksiyon, tüberkülin duyarlılığının bulunmadığını gösterir. Tüberkülozu düşündüren klinik belirtiler yoksa testin tekrarına gerek yoktur. Tüberkülin testi negatif bulunan kişinin tanısı konmuş tüberkülozlu ile teması varsa, diğer temaslılarda olduğu gibi tüberkülin testleri de belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

Tüberküloz basilleri insan vücuduna solunum, sindirim, deri ve konjunktiva gibi çok değişik yollardan girebilir. Ancak en önemli bulaş yolu inhalasyondur. Her ne kadar ilk yerleştikleri organlar farklı olsada meydana gelen patolojik olaylar aynıdır. Bulaş sonrası infeksiyon oluşup oluşmaması veya hastalık meydana gelip gelmemesi konağın direnci ile bakteriyel virulans arasındaki dengeye bağlıdır (28).

Tüberkülozlu kişilerin öksürmesi, hapşırması, konuşması ve şarkı söylemesi ile akciğer sekresyonları damlacık şeklinde dışarı atılır. Kuruyan damlacıklar 1-3 basil içeren damlacık çekirdekleri halini alırlar. 10 mm den daha büyük olan damlacık çekirdekleri üst solunum yollarında tutulurken 1-10 mm olanlar havada uzun süre asılı kalıp dolaşabilirler ve solunduklarında da alt solunum yollarına gidip yerleşebilirler.

En çok bulaştırıcı olan hastalar balgam yaymasında basil pozitif olan, kaviteli, çok öksüren olgulardır. Balgam yayması pozitif bir hasta ile yakın teması olanlar özellikle aynı mekanı paylaşanlarda infeksiyon riski oldukça fazladır.

Yaklaşık olarak tanı konulan tüm tüberkülozlu hastaların %50'si balgam yayması pozitif olgulardır ve bu olgular tüberküloz kontrol programlarının asıl hedefini oluştururlar. Tüberküloz viral enfeksiyonlar kadar kolay bulaşmaz. Kalabalık yaşam koşullarında bile temaslarda infeksiyon oranı %25-50 arasındadır (29).

*Mycobacterium tuberculosis* aerop bir bakteri olduğundan iyi oksijenlenen organ ve dokulara yerleşip, çoğalma ve hastalık oluşturma eğilimindedir. Bu nedenle tüberküloz en çok akciğerlerde, daha sonra sırasıyla seröz zarlar, böbrek, eklem-kemikler, lenf bezleri, larenks, genital sistem, barsak ve diğer organlarda görülür (30).

Durağan bir toplum içinde tüberküloz enfeksiyonu başlayıp yayıldığında hastalık ve ölüm oranları belirli bir salgın dalgası şekli göstermekte ve bu yaklaşık 300 yıllık bir seyir izlemektedir.

Tüberküloz epidemiyolojisi tüberküloz basili ile insan ve çevresi arasındaki etkileşimleri inceler. Gelişmiş toplumlarda modern tüberküloz epidemiyolojisinin amacı; toplumdaki enfekte nüfus oranını belirlemek, enfeksiyon havuzunun küçültülüp yok edilebilmesi için gerekli önlemleri araştırmak iken, gelişmekte olan ülkelerde hastaların erken saptanıp, etkili kemoterapi programlarının uygulanmasını sağlamak, çocuk ve gençleri olgulardan korumanın yollarını araştırmaktır (31,32).

Pnömoni gibi bir çok akut solunum yolları enfeksiyonları epidemiyolojisinden farklı olarak tüberküloz epidemiyolojisi çok komplekstir. Tüberkülozun gelişiminde enfeksiyon ve hastalık olarak tanımlanan iki farklı aşama vardır.

### Hastalık Durumunu Belirleyen Ölçütler

- Tüberküloz mortalitesi
- Tüberküloz prevalansı
- Tüberküloz insidansı

### Enfeksiyon Durumunu Belirleyen Ölçütler

- Tüberküloz enfeksiyon prevalansı
- Tüberküloz enfeksiyon riski oranıdır.

Tüberküloz mortalitesi bir yıl içindeki tüberkülozdan ölüm sayısının genel nüfusa oranıdır. Yüz binde olarak ifade edilir. Ancak günümüzde bir takım sebeplerden dolayı tüberküloz mortalitesi çok ciddi bir ölçüt değildir.

Tüberküloz prevalansı belirli bir tarihte belirlenen eski ve yeni tüm tüberküloz olgu sayısının genel nüfusa oranıdır. Binde veya yüzbinde olarak ifade edilir. Kayıt sisteminin güvenilir olduğu ülkelerde kayıtlara giren ve çıkan hastaların hesaplanmasından bulunur. Ancak kayıtların çok düzenli olması oldukça zor bir iş olduğundan WHO hastalık prevalansının epidemiyolojik bir ölçüt olarak fazla bir değeri olmadığını kabul etmiştir (32,33).

Tüberküloz insidansı ise; Bir yılda saptanan taze tüberküloz olgularının genel nüfusa oranıdır. Yüzbinde olarak ifade edilir. Hastalığın yaygınlığını belirlemede kullanılabilecek en iyi ölçüttür (34).

Tüberküloz insidansı ülkelerin tüberküloz kontrolündeki aşamaları hakkında bilgi verir. Bir toplumda tüberküloz insidansı 100.000 'de; 1000'in üstünde ise o toplumda "Tüberküloz epidemisi" var demektir, 100 civarında ise o toplumda Tüberküloz için "Yüksek risk var demektir," 10 civarında ise o toplumda tüberküloz için risk düşüktür, 0,1 civarında ise o toplumda tüberküloz elimine edilmektedir (35).

Dünyada tüberküloz insidansının kıyaslanabilir bir ölçüt olabilmesi için ihbar ve kayıt sistemlerinde eksiksiz olması gerekmektedir. Ancak gelişmekte olan ülkelerin çoğunda ihbar ve kayıt sistemleri yetersizdir. Hasta saptanması

eksiktir. Bu nedenle gelişmekte olan ÷lkelerin verileri kuşkuyla karşılanmaktadır (35).

Yine enfeksiyon ile ilgili olarak belirli bir tarihte belirlenen enfekte kişi sayısının genel n÷fusa oranına t÷berk÷loz enfeksiyon prevalansı denir. Yüzde olarak ifade edilir. T÷berk÷loz yıllık enfeksiyon risk oranı ise bir toplumda bir yıl içerisinde kaç kişinin enfekte olacağının yüzde veya hız olarak ifadesidir. T÷berk÷loz yıllık enfeksiyon risk oranı ; bir toplumda bilimsel esaslara uygun, çalışmalarla saptanabiliyor ve birkaç yılda bir tekrarlanabiliyorsa, t÷berk÷loz enfeksiyon ve hastalığının yaygınlığı ve seyri konusunda en değerli bilgileri veren epidemiyolojik ölçüttür (36,37).

Enfeksiyon risk oranı gelişmiş ÷lkelerde düşük, gelişmekte olan ÷lkelerde ise yüksektir (38).

Enfeksiyon riskinin yıllık değişim oranı da çok kullanılan bir ölçüttür. T÷berk÷loz kontrol programlarını iyi uygulayan gelişmiş ÷lkelerde yıllık risk azalış oranı %10-15 dir.

Dünya Sağlık Örgütünün t÷berk÷lozun önemli derecede ihmal edildiğini ve bu konuda acil durum ilan ettiğinden bahsetmiştik. Son yıllarda dünya ölçüsünde T÷berk÷loz insdansındaki artış dört önemli faktöre bağlı olarak görünmekteydi.

- 1- Sağlık politikalarında t÷berk÷loza yeterli önemin verilmeyişi
- 2- Demografik değişiklikler
- 3- HIV epidemisi
- 4- Sosyoekonomik faktörlerde kötüleşme

Bütün bu gelişmelerin sonucunda dünya 21'nci yüzyılda eskiden olduğundan daha ciddi t÷berk÷loz sorunu ile karşi karşiya gelmiştir. Balgam yayması pozitif olgu sayısı dünya tarihinin en yüksek rakamıdır.

HIV epidemisi tüberküloz hastalığının artış trendinde önemli bir rol oynamaktadır. Sahra güneyindeki Afrika ülkelerinde HIV epidemisi tüberküloz sayısında ve tüberküloz ölümlerinde % 300 - 400 artışa neden olmuştur. Dünyadaki 1995' te saptanan 8.8 milyon yeni tüberküloz olgusunun % 8,4 'ü (740.000) HIV enfeksiyonuna bağlanmıştır. Bu rakam 2000 yılı için % 14,9 (1.4 milyon) olarak hesaplanmıştır. HIV epidemisine bağlı olguların % 40 sahra güneyi Afrika ülkelerinde diğer % 40' da Güneydoğu Asya ülkelerinde ortaya çıkmaktadır (1).

Tüberküloz kontrolü ve temel halk sağlığı hizmetleri birbirinden bağımsız olarak ele alınamaz. Tüberküloz kontrolünün özellikle az ve orta gelişmiş ülkelerde birinci basamak halk sağlığı hizmetleri sistemi içine entegre edilmesi gereklidir. Öte yandan etkili bir tüberküloz kontrolünü içermedikçe temel koruyucu sağlık hizmetlerinin de başarılı olması beklenmemelidir.

Temel koruyucu sağlık hizmetleri ile tüberküloz kontrolü iç içe olsada farklı önemli yönleri de sahiptirler. Birçok ülkede temel sağlık hizmetlerinin maliyetine toplumun katılımı beklenmesine rağmen tüberküloz kontrol hizmetlerinin ücretsiz olması gerekmektedir. Tüberküloz kontrolü hizmetlerinden az miktarda para istenmesi bile düşük ve orta gelirli ülkelerde bir çok hastanın tanı ve tedavisini engelleyerek enfeksiyonun yayılmasına yol açabilir.

1987 yılında yapılan hesaplamalarda yıllık enfeksiyon riski, sahranın güneyindeki Afrika bölgesinde % 1,5-2,5 , Güneydoğu Asya'da % 1-2 olarak en yüksek bulunmuştur. Kuzey Afrika, Orta Doğu ve Latin Amerika'da bu değer %0,5 ile % 1,5 arasında değişmektedir. Ortalama dünya ölçüsündeki yıllık enfeksiyon risk oranı % 1 olarak hesaplanmaktadır. Bu önceden infekte olmamış kişiler içinden her yıl yaklaşık 38 milyon kişinin tüberküloz basili ile infekte olduğunu göstermektedir(1).



**Tablo II . Şimdi ve Gelecekte Dünyada ki Tüberküloz**

Yıllar	1995	2000	2005
<b>Dünya Nüfusu (Milyon)</b>	<b>5.716</b>	<b>6.228</b>	<b>6.594</b>
<b>İnfeksiyon</b>			
a) İnsidans	57	62	66
b) Prevalans	1.900	2.076	2.200
Hastalık-İnsidans	4.0	4.6	5.4
a) ARB Pozitif	4.8	5.6	6.5
b) Diğer Olgular	8.8	10.2	11.9
<b>Toplam</b>			
Hastalık-Prevalans	8	9.3	11.2
a) ARB Pozitif	12	13.9	16.8
b) Diğer Olgular	20	23.2	28.0
<b>Toplam</b>			
<b>HIV'e bağlı</b>			
Hastalık-insidans	7.06	8.8	?
a) HIV'e bağlı olmayan	0.74	1.4	?
b) HIV'e bağlı olan	8.80	10.2	?
<b>Toplam</b>			
<b>İlaç Direnci</b>			
a) Primer Direnç	<%10	?	?
<b>Mortalite</b>			
a) HIV'e bağlı olmayan	2.73	3.0	?
b) HIV'e bağlı olan	0.27	0.5	?
<b>Toplam</b>	<b>3.00</b>	<b>3.5</b>	<b>?</b>

Tablo II de görüldüğü gibi Dünya Sağlık Örgütü tüberkülozun şimdiki ve gelecekteki durumu ile ilgili bir veri yayınlamış, tüberkülozun erken tanı, tedavi ve takibini tüberküloz kontrolü için birinci derecede etkili yöntem olarak belirleyip, tedavi programlarında düzeltme yapılmasını önermiştir. Dünya Sağlık Örgütü 1993' te tüberkülozda acil durum ilan etmiş ardından daha önce Uluslararası Tüberküloz ve Akciğer Hastalıkları ile Savaşım Derneği (IUATLD)

tarafından, Tanzanya gibi bazı ülkelerde uygulanmaya başlanan gözetimli tedavi yöntemini, DOTS adı altında tanımlayarak tüberküloz kontrolündeki yeni strateji olarak tanımlamıştır (3).

1950 sonrasında Türkiye’de 20 - 25 yıllık zaman dilimi içerisinde yapılan tüberküloz mücadelesinde çok başarılı sonuçlar alınmıştır. Yurt düzeyine dağılmış 252 verem savaş dispanseri, göğüs hastalıkları hastaneleri, bölge laboratuvarları, mikrofilm taramaları, BCG aşı kampanyaları, üniversite-bakanlık-dernekler arasındaki uyumlu iş birliği ve çalışmalara kendini adanmış kadrolarla hastalık büyük ölçüde geriletilmiştir. 1950’ lerde 1000’de 25 olan hastalık prevalansı, 1975’te 1000’de 1’e düşürülmüştür. 1953 yılında % 13 olan 0-6 yaş grubu enfeksiyon prevalans değeri 1977’ de % 1.2’ye düşürülmüş ve bu yıllar arasında en az %10’ luk yıllık enfeksiyon risk oranı azalışı sağlanmıştır (29,32).

Ancak 1975 - 1980 sonrasında mücadele hızı azalmış, dispanser çalışmaları iyi organize edilememiş, birçok göğüs hastalıkları hastanesi kapatılmış, BCG aşı kampanyaları eski gücünü yitirmiştir. Bu durum tüberkülozun geriletilmesinde beklenen değerlere ulaşamamasına sebep olmuştur.

Ülkemizde tüberkülozla mücadele için kurulmuş olan bir sistem vardır. Bu sistemde verem savaş dispanserleri, bölge tüberküloz laboratuvarları, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı tüberküloz referans laboratuvarı ve Verem Savaş Daire Başkanlığı yer almaktadır.

Türkiye’de tüberküloz kontrolünün merkez birimi Sağlık Bakanlığına bağlı Verem Savaş Daire Başkanlığıdır, fakat mevcut sağlık örgütlenmesi yapısı nedeni ile Verem Savaş Daire Başkanlığı kendisi ile doğrudan ilişkili verem savaş dispanserleri dışında yapılan tüberküloz tanı, tedavi ve takip etkinliklerini kayıt, denetim ve izleme altına alamamakta, dolayısıyla da tam anlamıyla merkezi kontrol birimi görevini yapamamaktadır.

Ülkemizde tüberküloz kontrolünün periferik birimi verem savaş dispanserleridir. Türkiye’de 81 merkeze dağılmış olan 265 verem savaş dispanseri

bulunmaktadır. Hasta tanı, tedavi ve takip hizmetleri dışında temaslıların muayenesi ve risk gruplarının taranması da verem savaşı dispanserlerinin görevidir.

Verem Savaşı Daire Başkanlığına bağlı tüberküloz kültürü yapan 20 bölge tüberküloz laboratuvarı vardır. Fakat bu laboratuvarların hiçbiri kalite kontrolüne sahip değildir. Gerek dispanserlerdeki bakteriyolojik tetkik yapılabilmesindeki alt yapı eksiklikleri, gerek bölge laboratuvarlarına materyal ulaştırılmasının organize olamaması, gerekse de eğitim eksiklikleri nedeni ile ülkemizde tüberküloz tanı ve takibinin bakteriyolojik muayeneye dayandırılmasında ciddi eksiklikler sürmektedir. Bu nedenle tüberküloz kontrolünün asıl hedefi olan balgam yayması pozitif olguların tanınması, kayıt altına alınması ve tedavi sonuçlarının izlenmesi konusunda önemli bir eksiklik yaşanmaktadır (10).

Ülkemizde tüberküloz kontrolü konusundaki en önemli sorun ise hastaların tedaviye uyumunda yaşanmaktadır. Birçok hasta tedavisini yarıda kesmekte veya çok düzensiz ilaç kullanmaktadır (39).

Tüm Türkiye'yi temsil eden bir ilaç direnci çalışması olmamasına rağmen ülkemizde gerek hastanelerde gerekse bazı bölge temelinde yapılan çalışmalarda ilaç direnci oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. Tedavi olmayan veya düzensiz ilaç kullanan birçok kronik muhtemelen dirençli tüberküloz olgusunun toplum içindeki varlığı gelecekte tüberküloz ilaçlarına karşı primer direnç sorununun daha ciddi boyutlara varabileceğini düşündürmektedir.

Çok ilaca dirençli tüberküloz olguları ülkemizde tüberküloz kontrolünün diğer bir sorunudur. En az İsoniazid ve Rifampisine direnç olarak tanımlanan bu hastalıkta tedavi oldukça zor ve pahalıdır.

Ülkemizde tüberküloz kontrolü ve savaşı ile ilgili olarak bir takım bilgileri sunduktan sonra duruma birde bazı epidemiyolojik ölçütlerle bakalım.

**Tablo III. Ülkemizde Tüberküloz Hastalığında  
Ölüm Oranları**

<b>Yıllar</b>	<b>Sayı</b>	<b>Mortalite Oranı (10<sup>5</sup>)</b>
1945	5462	262
1960	4855	55
1970	2770	20
1980	1752	8.8
1985	1496	5.4
1990	1670	5.0

Tüberküloz hastalığından ölüm oranları tablo 3' de görülmektedir. 1945' de 100.000 de 262 olan ölüm oranı 1970' de 20' ye 1990' da 5.0' a gerilemiştir. Ancak tüberküloz mortalite oranınının değeri sınırlıdır (29,40,41).

Ülkemizde ihbar ve kayıt sistemi yetersiz olduğundan tüberküloz prevalansı ile ilgili sonuçlar çok değerli değildir ve bu konuda da yapılmış çok önemli çalışmalar bulunmamaktadır.

**Tablo IV. Ülkemizde Tüberküloz İnsidansının Yıllara Göre Dağılımı**

Yıl	İnsidans (10 <sup>5</sup> )
1965	170
1970	126
1975	50
1980	52
1981	55.4
1982	56.7
1983	59.8
1984	56.1
1985	61.5
1986	60.2
1987	58.2
1988	51.5
1989	48.0
1990	44.2
1991	44.0
1992	43.0
1993	40.0
1994	40.06
1995	37.5
1996	36.6
1997	34.88
2001	27

Tablo 4' de Sağlık Bakanlığının kendilerine ihbar edilen olgulardan hazırlanmış olduğu tüberküloz insidans dağılımı görülmektedir. İnsidans 1965' de 100.000 de 170' den 1980' de 100.000' de 52' ye 1993 de 100.000' de 40.0' a gerilemiştir. 2001 yılında ise bu oran 27'ye kadar gerilemiştir. 1980 sonrası düşüş inişli-çıkışlı ve yavaştır. İhbar ve kayıt sistemimiz yeterli olsaydı bu tablo bizi sevindirirdi. Ancak ülkemizde ihbarın yetersiz olduğunu düşünüyoruz (32,33,37).

**Tablo V. Ülkemizde 0 - 6 Yaş Grubundaki Enfeksiyon Prevalansı**

<b>Yıl</b>	<b>Enfeksiyon Prevalansı (%)</b>
<b>1953-1959</b>	<b>13</b>
<b>1961-1962</b>	<b>7.9</b>
<b>1965</b>	<b>3.8</b>
<b>1977</b>	<b>1.5</b>
<b>1985</b>	<b>2.0</b>

Etkili savaş programları ile 0 - 6 yaş grubunun enfeksiyon prevalans değerleri 1953 yılında % 13 iken, 1977' de % 1.5 olarak saptanmıştır. Ancak 1985' te bu oranın % 2.0'a yükseldiği görülmektedir (Tablo V).

Tüberkülozun en iyi epidemiyolojik ölçütü olan tüberküloz enfeksiyon risk oranı ile ilgili olarak ülkemizde yapılan fazla bir çalışma yoktur. Sağlık Bakanlığının yaptığı çalışmalarda 0 - 6 yaş grubu çocuklarda 7 - 8 senelik periyotta enfeksiyon risk oranının azalmadığı, tam tersine her yıl % 11.9 arttığı saptanmıştır (42).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinin değişik polikliniklerine başvuran ve servislerinde yatan 2001-2002 yıllarına ait hastaların tüberküloz düşünülenlerinden alınan ve mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen farklı örneklerin sonuçları ile bu hastalara yapılan uygulamaların sonuçları, hem laboratuvar hasta kayıt ve sonuç defterlerinden hem de hasta dosyalarından tarandı.

Kayıtlardan ve dosyalardan mikroskopide ARB görülüp görülmemesi, tüberküloz kültüründe tüberküloz basili üreyip ürememesi, üremişse hangi antimikobakteriyel maddelere dirençli / duyarlı oldukları ve hastalara uygulanan tüberkülin deri testinde reaksiyon görülüp görülmemesi ile alınan sonuçlar değerlendirilmiştir.

Hastanemiz servis ve polikliniklerden tüberküloz ön tanısıyla laboratuvara gönderilen değişik örneklerin ARB mikroskopisi ve tüberküloz kültürlerinin yapılaş şekilleri ile, kültürlerde üreme görüldüğünde bunlara antibiyogramın nasıl uygulandığını gösteren laboratuvardaki çalışma notları aşağıda verilmeye çalışılmıştır.

**I- ARB Mikroskopisi :** Steril olmayan örnekler % 4'lük NaOH ile daha sonra da % 6'luk H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile dekontaminasyon işlemine tabi tutulmuştur. Böylece örnekte bulunan ve tüberküloz kültürünün kontamine olmasına neden olabilecek bakteri ve mantarlar ortamdaki uzaklaştırılmıştır. Daha sonra bu örnekler soğutmalı santrifüjlerde 4.000 rpm'de çöktürülerek sedimentleri alınmış ve bu sedimentler lam üzerine yayılarak ARB boyamaları yapılmıştır.

Laboratuvarda kullanılan ARB boyama yöntemi Kinyoun yöntemidir. Bu yöntemde boya olarak Karbol fuksin boyası 4 dakika preparat üzerinde bırakıldıktan sonra su ile yıkanarak asit alkol ile renksizleştirilmiştir. Daha sonra Malaşit yeşili ile 30 saniye boyanarak boyama işlemi tamamlanmıştır.

Hazırlanan boyalı preparatın mikroskopta ARB yönünden mikroskobun immersiyonlu objektifi ile incelenmesi sonucunda yeşil zemin üzerinde kırmızı hafif eğik basillerin yada tesbih tanesi şeklinde granüllü yapıların görülmesi ARB (+) pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Boyalı preparatta basil saptanabilmesi için örnek materyalde  $5 \times 10^3$  /ml –  $1 \times 10^4$ /ml basil bulunması gerekmektedir (18).

**II- Tüberküloz Kültürü :** Mikobakteri kültürü için en yaygın kullanılan besiyerleri yumurta - patates bazlı opak Löwenstein – Jensen besiyeri ve berrak oleic asit – albumin agar bazlı Middlebrook besiyeridir (2,21).

Tüberküloz tanısı için altın standart “kültür” olup, bunun için örnek materyalde  $1 \times 10^2$  / ml basil bulunduğunda pozitif sonuç alınabileceği bilinmektedir. Ancak Mycobacterium tuberculosis complex’i bakteriler çok yavaş ürediğinden dolayı sonuç almak için haftalarca beklemek gerekebilir (2,18).

Löwenstein – Jensen besiyerlerinde Mycobacterium tuberculosis complex’i bakterilerin üremesinin saptanması için ortalama 4-6 hafta süreye gereksinim vardır. Ancak son yıllarda otomasyon sistemlerinin devreye girmesi ile çok daha kısa sürede sonuç elde edilmektedir.

Mikrobiyoloji laboratuvarında kültür yöntemleri olarak Löwenstein – Jensen besiyerlerinden başka Middlebrook 7H12 besiyerlerinin kullanıldığı BACTEC TB 460 radyometrik sistemi ile Middlebrook 7H9 besiyerlerinin kullanıldığı MGIT 960 sistemleri de kullanılmıştır. Bu otomasyon sistemlerinde kullanılan kitlerin çalışma prosedüründe bakterilerin üreme sürelerinin 7-10 gün gibi oldukça kısa süreler olduğu görülmüştür.



Laboratuvarında bu üç yöntem de kullanılmakta olup, sonuçlar buna göre değerlendirilmeye çalışılmıştır.

**III- PPD Deri Testi :** Kayıtlardan ve dosyalardan Tüberkülin deri testi sonuçları da incelenmiştir. Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsünden temin edilen 5 TU'lık PPD (tüberkülin) antijeni intradermal olarak 0.1 ml (5 ünite) hastaların ön kol derisi içine verildikten 48-72 saat sonra PPD yapılan bölgede endürasyon olup olmadığına bakılmıştır.

Endürasyonun varsa çapı ölçülerek milimetre cinsinden değerlendirme yapılmıştır.



## **BULGULAR**

Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesindeki poliklinik ve servislerden Mikrobiyoloji laboratuvarına 2001-2002 yıllarında tüberküloz şüpheli hastalardan alınan / gönderilen 14642 çeşitli örneğin ve yine tüberküloz şüphesiyle laboratuvara gönderilen 885 hastaya uygulanan PPD deri testi sonuçları laboratuvar kayıtlarından ve hasta dosyalarından taranmaya çalışıldı.

2001-02 yıllarında hastanemiz poliklinik ve servislerinden laboratuvara verilen / gönderilen 14642 çeşitli örnek materyalin ARB mikroskopisi ve kültürlerdeki üremelerine göre ayrı ayrı değerlendirilmeleri yapılmış olup, pozitiflik / negatiflik durumları sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir (Tablo 6).

**Tablo VI. Tüberküloz Düşünülen Hastalardan Gönderilen Çeşitli Örneklerin ARB Mikroskopisi ve Tbc Kültür Sonuçları**

ÖRNEK	Mikroskopi			Kültür		
	Negatif	Pozitif	%	Negatif	Pozitif	%
Balgam	3365	224	6,24	3327	174	4,97
İdrar	1677	107	5,99	1645	31	1,84
AMS	519	22	4,06	447	5	1,10
Bronş Lavajı	438	15	3,31	429	14	3,16
Plevral sıvı	308	2	0,64	298	2	0,66
BOS	252	0	0	227	4	1,73
Torasentez sıvısı	134	1	0,74	130	2	1,51
Yara yeri	109	3	2,67	113	2	1,73
Parasentez sıvısı	107	0	0	99	3	2,94
Periton sıvısı	52	0	0	54	1	1,81
Gaita	21	0	0	29	0	0
Toraks Sürüntüsü	Tüp 16	0	0	17	1	5,55
Diğer	108	1	0,91	105	2	0,93
<b>TOPLAM</b>	<b>7106</b>	<b>375</b>	<b>5,01</b>	<b>6920</b>	<b>241</b>	<b>3,36</b>

2001-02 yıllarında poliklinik ve servislerden gönderilen hastalara uygulanan 885 tüberkülin deri testi sonuçları da değerlendirilmiş olup, endürasyon çapının milimetrelık dağılımları sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

**Tablo VII. Tüberküloz Düşünülen Hastalara Uygulanan PPD  
Deri Testi Sonuçları**

<b>Tüberkülin Değerleri</b>	<b>0-10 mm</b>	<b>10-20 mm</b>	<b>20 mm ↑</b>	<b>Toplam</b>
<b>Olgu Sayısı</b>	540	310	35	885
<b>%</b>	61,01	35,02	3,95	

2001-02 yıllarında hastanemiz poliklinik ve servislerinden verilen / gönderilen çeşitli örnek materyalin kültürlerinden 241'inde üreme görülmüş ve bu Mycobacterium cinsi bakterilerin tiplendirilmesi ve antimikobiyotiklere karşı olan direnç ve duyarlılıkları incelenmiş olup, sonuçları sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

**Tablo VIII. Çeşitli Örneklerden Üretilen M.tuberculosis complex'inin Antimikobakteriyel Maddelere Karşı Direnç ve Duyarlılıkları**

Antimikobakteriyel Madde	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
INH	192	79.66	49	20.33
Streptomycin	226	93.77	15	6.22
Rifampisin	229	95.02	12	4.97
Etambutol	234	97.09	7	2.90

## TARTIŞMA

Tüberküloz gelişmekte ve geri kalmış ülkelerdeki toplumların sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir. Ömür boyu sürebilecek infeksiyonu, özgül patolojisi ve konakçı arasındaki savaşı ile özel bir hastalıktır. Alveollere kadar ulaşan tüberküloz basilinin, alveole yerleşiminden sonra gelişebilecek olayları, tüberküloz basilinin sayısı, virülansı, konakçının infeksiyona direnci, duyarlılığının kalıtsal ve kazanılmış özellikleri belirler. Tüberküloz infeksiyonu virülansı güçlü bir basilin zayıf bir makrofaj tarafından fagositozu ile başlar (43).

Tüberküloz infeksiyonlarında, radyolojik olarak akciğerlerinde lezyon belirlenen kişilerin, aktif-inaktif ayrımının yapılabilmesi önemli bir sorundur. Bu yüzden bir çok olgu gereksiz yere uzun süre hastanede yatırılabilmekte ve ilaç tedavisi görmektedir. Aktivite değerlendirilebilmesi için, mikroskopik incelemeyle basil (ARB) aranması ve tüberküloz kültürlerinde M.tuberculosis üremesinin gösterilmesi bugün içinde geçerliliğini koruyan anahtar yöntemdir. Diğer tanı yöntemlerine ek olarak tüberkülin deri duyarlılığıda ayrı bir öneme sahiptir (43).

Tüberküloz infeksiyonları olgunun durumuna göre değişebilmekle beraber uzun tedavi dönemleri gerektirirler. Tedavi için sınırlı sayıda ilaç olduğu için direnç gösteren olgular önemli bir problemdir. Uzun süren tedavi süresi içerisinde, hastaların tedaviyi aksatıp aksatmadıklarının saptanması, iyileştirmeyi geciktirebilecek olası faktörlerin ve özellikle ilaç direncinin erken belirlenebilmesi çok önemlidir (44,45).

Çalışmamızda incelenen 2001-02 yıllarında poliklinik ve servislerden ARB mikroskopisi istemi ile gönderilen toplam 7481 değişik örneğin 375 ( % 5,01) 'inde ARB mikroskopisi pozitif bulunmuştur.

Bizim çalışmamıza benzer bir çalışma ise Durmaz tarafından Malatya İnönü Üniversitesinde yapılmıştır.Bu çalışmada 1932 değişik örnek üzerinde çalışılmış ve bunların 89 (%4,6) 'sında ARB pozitifliği tespit edilmiştir (46). Durmaz'ın çalışmasının sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda incelenen 2001-02 yıllarında poliklinik ve servislerden tüberküloz kültürü istemi ile mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 7161 değişik örnekten 241 (%3,36) 'sında kültür pozitifliği tesbit edilmiştir.

Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi Tüberküloz Bakteriyolojisi laboratuvarında benzer bir çalışma yapılmıştır. 1992 ve 1995 yıllarını kapsayan bu çalışmada örnekler balgam ve balgam dışı olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışma sonucu toplam 82244 değişik örnekten 3725 (%4,52) tanesinde kültür pozitifliği tespit edilmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçların da bizim sonuçlarımıza çok yakın olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın önemli bir bölümünü ise kültürde üreme gösteren Mycobacterium tuberculosis complex'inin antibiyogram sonuçları oluşturmaktadır. Bu sonuçlara göre 2001-02 yıllarında poliklinik ve servislerden gönderilen örneklerin 241'inde üreme görülmüş olup bunlara antibiyogram yapılmıştır. Antibiyogram sonucunda antimikobakteriyel maddelerden Etambutol'e % 2,90 , Rifampisin'e % 4,97 , İsoniazid'e % 20,33 ve Streptomycin'e ise % 6,22 oranında direnç gelişimi olduğu görülmüştür.

Özkara, Şipit ve Yener'in yaptığı bir çalışmada tüm olgular düzeyinde toplam direnç %38'dir. 1990 yılında Akciğer tüberkülozlu 951 hastanın 202'sinde (%21,2) bir yada birden fazla ilaca direnç saptanmıştır (47). Bizim çalışmamızda ise tüberkülozlu 241 hastadan 83'ünde (%34,42) bir yada birden fazla ilaca direnç saptanmıştır.

Çalışır ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1992 ve 1995 yılları arasında Ankara Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezinde incelenen 104 balgam dışı örnekte direnç testi yapılmış ve ortalama % 38 'inde en az bir antitüberküloz ilaca direnç saptanmıştır(34).

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalının Elazığ ilinde yaptığı 1989 - 1994 yılları arasındaki çalışmada ise 125 olgu incelenmiştir. Burada alınan sonuçlara göre Etambutol'e % 1,2 , Rifampisin'e %7,6 , Isoniazid'e % 11,5 , Streptomycin'e ise % 16,6 direnç saptanmıştır(48).

Kart ve arkadaşları Zonguldak ve çevresinde yaptıkları bir çalışmada 3718 olguda Etambutol'e % 2.7 , Rifampisin'e % 10,5 , Isoniazid'e % 14,2 , Streptomycin'e ise % 14,4 oranında direnç bulmuşlardır (48).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmalarda da en az direnç gelişimi Etambutol'e karşı oluşmuştur. Diğer antimikobiyotik sonuçları da bizim sonuçlarımıza yakınlık göstermekle birlikte bizim çalışmamızda görülen Isoniazid direncinin daha yüksek gerçekleştiği görülmüştür.

Balcı ve arkadaşları Gaziantep'te yaptıkları bir çalışmada 1995 ve 1999 yılları arasında toplam % 40,2 tüberküloz direnci saptamışlardır (49). Bu çalışmalarda görülen toplam ilaç dirençlerinin bizim çalışmamızdaki değerlere yakın olmadıkları görülmüştür. Sonuçların farklılığı, olgu sayısı ve yöntemlerin farklı olmasından kaynaklanabileceği gibi bunda çevresel faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir.

Bakıcı ve arkadaşları Sivas'ta 1987-91 yılları arasında yaptıkları çalışmada 226 Mycobacterium tuberculosis suşunda Isoniazid'e %10,2 , Rifampicin'e %8 , Ethambutol'e %4,9 ve Streptomycin'e %8,5 oranında direnç saptamışlardır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ile bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar arasında oluşan farklılıkların yöntemsel farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çünkü Bakıcı ve arkadaşları çalışmalarında konvansiyonel



yöntemlerden yararlanırken, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ise otomasyon sistemlerinden alınmıştır (50).

Yonemoru ve arkadaşları Japonya'da yaptıkları çalışmada 1994 ve 2001 yılları arasında Etambutol'e % 0,8 , Rifampisin'e % 0,8 , Isoniazid'e % 1,9 , Streptomycin'e ise % 5,1 oranında direnç saptamışlardır (51).

Japonya'da yapılan bu çalışmada alınan ilaç direnci sonuçları bizim çalışmalarımızda aldığımız sonuçlara göre oldukça düşük görünmektedir. Bu da kültürel farklılığın sonucu, bilinçli ilaç kullanımının yanısıra genetik farklılığı da akla getirmektedir.

Koeck ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 1999 yılında Etambutol'e %1,2 Rifampisin'e % 3,5 , Isoniazid'e % 7,1 , Streptomycin'e ise % 13 oranında direnç saptamışlardır.

Almeida da Silva ve arkadaşları 2001 yılında Brezilya da yaptıkları bir çalışmada en az bir ilaca direncin % 34 olduğunu ortaya koymuşlardır (52). Brezilya'da yapılan bu çalışmada alınan sonuçlar çalışmamızdaki, hatta ülkemizdeki sonuçlara yakınlık göstermektedir. Bu da ülkelerimizin sosyo-ekonomik ve kültürel yapılarının benzerliğini düşündürmektedir.

Avrupa bulaşıcı hastalıklar bülteninin 2000 Nisan sayısında toplam ilaç direnci Danimarka'da % 6,1 , Finlandiya'da % 5,1 , Hollanda'da % 8,8 , İsviçre'de %8,4 olarak belirtilmiştir.

Görüldüğü gibi direnç probleminin ülkemizde Avrupa ülkelerine göre daha yüksek boyutlarda devam ettiği görülmektedir. Aynı durum tedavide büyük sorunlar oluşturan çoklu ilaçlara karşı dirençli suşlar söz konusu olduğunda da izlenmektedir. Bu nedenle gerek akciğer tüberkülozunda gerekse diğer organ tüberkülozlarında direnç sorunu tedaviye başlanırken ve tedavi sırasında her zaman akılda tutulmalıdır.

Bu nedenledir ki tanı ve tedavi aşamasında Mikrobiyoloji yada Tüberküloz Laboratuvarlarının ARB mikroskopisi, Tbc kültürü ve antimikobakteriyel maddelere duyarlılık testlerinden yararlanılmada gereken tüm gayret gösterilmelidir. Hatta zorunlu hale getirilmesinin doğru olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda tüberkülin deri duyarlılığı testleri de incelenmiştir. 2001-02 yıllarında servis ve polikliniklerden istenilen toplam 885 deri testinin 540 (%61)'inde 0 - 10 mm , 310 (%35)'inde 10 - 20 mm ve 35 (%4)'ünde 20 mm'nin üzerinde değerler saptanmıştır.

Uygulamalarda 10 mm üzeri pozitif sonuç kabul edilmektedir. Ancak bu değer bazda bazı etkenlere bağılı olarak (BCG aşısı, fizyolojik farklılıklar vb.) değışkenlik gösterebileceğı belirtilmektedir.

Yorulmaz ve arkadaşları 1994 yılında Edirne'de 3774 ilkokul öğrencisi üzerinde yaptıkları çalışmada öğrencilere 5 ünite PPD antijenini intradermal olarak uygulamışlardır. Bu çalışma sonucunda ortalama endürasyonu 14,6 mm. olarak tespit etmişlerdir. Çocukların %51,6' sını ise tüberküline karşı duyarlı tespit etmişlerdir (53).

Bizim çalışmamızda endürasyon ortalamasının 0-10 mm arasında yoğunlaştığını görmekteyiz. Yorulmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ilköğretim çağı çocuklar üzerinde yapıldığı için BCG aşısının ortalama endürasyon üzerinde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Özlü ve arkadaşları Trabzon'daki ilk ve orta öğretim çağındaki 10.198 öğrenciye intradermal olarak 5 TU'lık PPD deri testini uygulamışlardır. Çalışma sonucunda çocukların % 40,92 sinde 0-4 mm., % 28.1' inde 5 - 9 mm., % 23,7' sinde 10-14 mm. ve % 7,3 'ünde ise 15. mm. üzerinde endürasyon tespit etmişlerdir. Yine bu çalışmaları PPD'nin tanısal yararlılığı üzerinde durmuşlardır. BCG uygulamalarının ise tüberkülin deri testinin tanısal yararlılığı üzerinde olumsuz etki yaptığını belirtmişlerdir (54). Özlü ve arkadaşlarının

çalışmasında aldığı sonuçlar bizim çalışmamızda aldığımız sonuçlara oldukça yakınlık göstermektedir.

Chee ve arkadaşları Singapur'da yaptıkları bir çalışmada tüberkülin deri testi değerlendirmesinde 12 yaş civarı için ortalama değeri 10 mm. ve 16 yaş üzeri ortalama değeri ise 16 mm. olarak tespit etmişlerdir (55).

Özşahin ve arkadaşları 1992 – 2001 yılları arasındaki Sivas Verem Savaş Dispanseri tüberkülin testi kayıtlarını değerlendirmişler ve toplam 8456 kişiden %23'ünde 10 milimetrenin üzerinde tüberkülin pozitifliği tespit etmişlerdir (56).

Bizim yaptığımız çalışmada ise tüberkülin pozitifliği % 39 civarındadır. Tüberkülin deri testi için pozitiflik sınırı 10 mm üzeri olarak belirtilmektedir. Ancak bu değer in değişkenlik gösterebildiği araştırmacıların çalışmalarından da anlaşılmaktadır.

Bütün bu çalışmalar göstermektedir ki tüberküloz yoremizde ve ülkemizde hatta dünyamızda halen insanlık için bir tehdit olmaya devam etmektedir. Bu nedenle hem yoremizde hem de ülkemizde gerekli araştırmaların yapılarak, önlemlerin ciddi bir şekilde alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

## SONUÇLAR

Tüberküloz günümüzde en yaygın görülen infeksiyon hastalıklarından biridir. Dünya nüfusunun 1/3' ünü oluşturan 1,7 milyar insan tüberküloz basili ile infekte olup bunların büyük çoğunluğunu geliştirmekte olan ülkelerdeki insanlar oluşturmaktadır.

Tüm dünyada 209 milyondan fazla tüberküloz hastası bulunmakta olup, buna her yıl 8 milyon yeni hasta eklenmektedir. Tüberküloz nedeniyle her yıl 2,5 - 3 milyon insan hayatını kaybetmektedir. Türkiye'de 1950 - 1970 yılları arasında kontrol altına alınan ve 1977' lerde artmaya başlayan tüberküloz tüm dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içinde % 25 ile ilk sırada yer almaktadır (57).

Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesine tüberküloz ön tanısıyla başvuran hastalarda 2001-02 yıllarına ait bulguların ortaya konulması amacıyla yaptığımız bu çalışmada ;

5- 2001-02 yıllarında toplam 7481 değişik örneğin 375 (%5,01)'inde ARB mikroskopisi pozitif bulunmuştur.

6- 2001-02 yıllarında toplam 7161 değişik örneğin 241 (%3,36)'sında Mycobacterium tuberculosis complex'i üremesi saptanmıştır.

7- 2001-02 yıllarında Mycobacterium tuberculosis complex'i üreyen 241 kültürden yapılan antibiyogram çalışmaları sonucunda en az bir veya birden fazla ilaca toplam % 34,42 oranında direnç saptanmıştır.

8- 2001-02 yıllarında toplam 885 kişi üzerinde yapılan tüberkülin deri testi sonuçları mm. olarak değerlendirilmiştir.Bu kişilerin %61'inde 0-10 mm arasında duyarlılık, % 39'unda 10 mm'nin üzerinde duyarlılık görülmüştür.

9- Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı verilerine göre de tüberkülozun ülkemizde de önemli sayılabilecek bir düzeyde olduğu görüldü.

Dünyamızda özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz halen sorun oluşturduğuna göre tüberküloz tanısında etkin ve güvenilir yöntemlerin kullanılması ve antimikobakteriyel maddelere direnç olgularının tespiti için Mikrobiyoloji yada Tüberküloz Laboratuvarlarının tüm olanaklarından faydalanılarak, tedavinin buna göre uygulanmasının doğru olacağına inanmaktayız.



## ÖZET

Çalışmamızda 2001-02 yıllarında Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesine başvuran hastalardan, tüberküloz düşünülenlerinin Mikrobiyoloji Laboratuvarına verilen / gönderilen çeşitli örnekleri ile hastalara yapılan uygulamalardan elde edilen bulgular değerlendirildi.

Hastanemize başvuran hastalardan tüberküloz ön tanısı olanlardan alınan değişik örnekler ve bu hastalara yapılan uygulamaların incelenmesiyle alınan sonuçlar tarandı. Bu işlem sonucunda mikroskopide ARB görülüp görülmemesi, tüberküloz kültüründe Mycobacterium tuberculosis complex'i üreyip ürememesi ve tüberkülin deri testinde reaksiyon görülüp görülmemesiyle alınan sonuçlar ayrı ayrı değerlendirildi. Ayrıca Tüberküloz besiyerlerinde üreyen Mycobacterium tuberculosis complex'i bakterilerinin antimikobiyotiklere karşı direnç ve duyarlılıkları da saptandı.

İki yıl içerisinde verilen / gönderilen toplam 7481 değişik örneğin 375 (%5,01)'inde ARB mikroskopisi pozitif bulunmuştur. 7161 değişik örneğin 241 (%3,36)'sında Mycobacterium tuberculosis complex'i üremesi saptanmıştır. Yine iki yıl içerisinde Mycobacterium tuberculosis complex'i üreyen 241 örnekten yapılan antibiyogram çalışmaları sonucunda en az bir veya birden fazla ilaca %34,43 oranında direnç saptanmıştır. 885 kişi üzerinde uygulanan tüberkülin deri testi sonuçlarına göre kişilerin % 39'unda 10 mm'nin üzerinde duyarlılık görülmüştür.

## **SUMMARY**

In this study, various clinical specimens and clinical data of the patients prediagnosed as “ suspected tuberculosis “ were evaluated at microbiology laboratory of Cumhuriyet University Medical Faculty Hospital between 2001-2002.

The parameters of the study were obtained as examination of acid-fast bacilli (AFB) in microscopy, culturing of “Mycobacterium tuberculosis complex” and reactions in tuberculin testing. The antimycobiotic sensitivities of Mycobacterium tuberculosis strains were also detected.

Our results showed that AFB were isolated in 375 of 7481 clinical specimens (5,01 %). Mycobacterium tuberculosis complex isolation was detected in 241 of 7161 clinical specimens (3,36 %). The antimycobiotic sensitivity testing of 241 strains yielded that 34,43% of the strains were resistant to one or more drugs. The results of tuberculin testing of 885 patients were evaluated as palpable induration in millimeters. 39 % the patients tested with tuberculin testing were positive, having an induration greater than 10 mm.

## KAYNAKLAR

- 1- **Kılıçaslan Z** : İnfeksiyon Hastalıkları Serisi. Dünyada ve Türkiyede Tüberküloz Epidemiyolojisi ve Kontrolü, s . 6-12, 2001.
- 2- **Ustaçelebi Ş , Kıyan M** : Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Mycobacteriaceae, Güneş Kitabevi, 1.baskı, s. 420-436, Ankara 1999.
- 3- **Global Tuberculosis WHO Report** . Cenevre 2000.
- 4- **Bilgehan H** : Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Mycobacteriumlar, Fakülteler Kitabevi, 3.baskı, s. 571-579, İzmir 2002.
- 5- **Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Kongresi**. Kayseri 2002.
- 6- **TB, A Global Emergency** : WHO Report on the TB Epidemic WHO / TB 1-15 No:177. Cenova 1994.
- 7- **Stop at the Source** : WHO Report on the TB Epidemic. 13, Cenova 1995,
- 8- **Harrison's** : İç Hastalıkları Prensipleri.Nobel Tıp Kitabevi, 14. baskı, s.507,2001.
- 9- **Gladwin M, Trattler B** : Klinik Mikrobiyoloji. Mycobacterium, Klinik Mikrobiyoloji “ made ridicu lously simple” serisi s. 111, Florida 2000.
- 10- **Tüberküloz Hastalarının Tanı Tedavi ve İzlenmesi**. Verem Savaşı Daire Başkanlığı, 1.baskı, Ankara 1998.
- 11- **Oymak S** : İnfeksiyon Hastalıkları Serisi. Tüberkülozun Klinik Belirti ve Bulguları. s. 22, 2001.
- 12- **Crofton J, Horne N, Miller F** : Clinical Tuberculosis 2<sup>nd</sup> ed. The Mac Millan Press Ltd. Hong Kong. 1999.
- 13- **Çöplü N** : İnfeksiyon Hastalıkları Serisi. Tüberkülozda Mikrobiyolojik Tanı s. 30-34. 2001.
- 14- **Diagnostics Standarts and Classification of Tuberculosis in Adults and Children**. Am J Respir Crit. Med. Vol. 1376-95. 2000.
- 15- **Isenberg HD** : American Society for Microbiology. Clinical Microbiology Procedures Handbook. Section 3. Vol. 1. Washington DC. 1999
- 16- **National Committee for Clinical Laboratory Standarts**. 24- T Vol.15 No:16. 1995.



- 17- **Çöplü N** : İnfeksiyon Hastalıkları Serisi. Tüberkülozda Mikrobiyolojik Tanı s. 33-34, 2001.
- 18- **World Health Organization**: Antituberculosis Drug Resistance in the World. The WHO/IUTLD Global Project on Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. 1<sup>st</sup> ed. 1997.
- 19- **Maartens G** : Pulmonary Tuberculosis in Adults. Overview Current Opinion in Pulmonary Medicine. 8: 173. 2002.
- 20- **Serter D, Dereli D, Ertem E** : Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları. National Medical Series for Independent Study. Nobel Tıp Kitabevleri. 3.baskı s. 170, İstanbul 1997.
- 21- **Sıddıqi SH**: BACTEC, MGIT 960 System Procedure for Tube Inoculation, Becton Dickinson Microbiology Systems. 1990
- 22- **Kazancıgil A, Gedikoğlu G, Bayraktar K, Kırkın V** : Klinik Bilimler. Batur Matbaası. 1. baskı s. 238, İstanbul 1989.
- 23- **Somaskövi A, Magyar P** : Comparison of the Mycobacterial Growth Indicator Tube with MB Redox, Löwenstein – Jensen and Middlebrook 7H11 Media for Recovery of Mycobacteria in Clinical Specimens. J Clin Microbiol s . 441-464 , 1998.
- 24- **Bartlett JG** : Enfeksiyon Hastalıkları Tedavi Cep Kitabı. Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş. s. 169, İstanbul 2002.
- 25- **Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M** : Mikrobiyoloji 2000. Asya Tıp Yayıncılık. 1.baskı s. 521, İzmir 1998.
- 26- **Kocabaş A** : Solunum Sistemi Hastalıkları. Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi. s. 456-475, Ankara 1996.
- 27- **Çakır M** : Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. Tüberküloz İmmünolojisi. s. 409-15, 1994.
- 28- **Akan E** : Tıbbi Mikrobiyoloji. Mycobacteriaceae. Saray Kitabevleri. 2. baskı. S. 393-443, İzmir 1993.
- 29- **Bilgiç H, Kocabaş A** : Tüberküloz Epidemiyolojisi. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. s. 401-37, Adana 1991.
- 30- **Kocabaş A, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M** : İnfeksiyon Hastalıkları Akciğer Tüberkülozu. Nobel Tıp Kitabevleri. s. 396-442, 1996.

- 31- **Styblo K** : Epidemiology of Tuberculosis, KNVC Royal Netherlands Tuberculosis Association Selected Reports. No:24: 3-4, 1991.
- 32- **Öger O, Karagöz T** : Türkiye Ulusal Verem Savaş Dernekleri Fedarasyonu. Tüberküloz epidemiyolojisi ve Ülkemizde Durum. Erol Ofset. s 81-7, İstanbul 1992.
- 33- **Bilgiç H, Kocabaş A** : Tüberküloz Epidemiyolojisi. Çukurova Üniversitesi Basımevi. s.401-37, Adana 1991.
- 34- **Koç A, Karagöz T** : Tüberkülozda Epidemiyolojik Ölçütler ve Yaş Grupları Analizi. Solunum Hastalıkları Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Yayını. Cilt:8 Sayı :4 s. 623, Ankara 1997.
- 35- **Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinachi S** : Tuberculosis Elimination in the Countries of Europe and other Industrialized Countries. Eur. Resp J. 4 : 1288-95,1991.
- 36- **Akkaynak S** : Tüberküloz. Ayyıldız Matbaası. s. 54-64, Ankara 1986.
- 37- **Çelenk M** : Tüberküloz Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 14: 391-403, 1994.
- 38- **Karagöz T, Öger O, Koç H, Yıldırım Ü** : İstanbul'un 14 İlkokulunda yapılan Tüberkülin Taramasının Sonuçları. Tüberküloz ve Toraks. 43 : 114-119, 1995.
- 39- **Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı**: Türkiyede Verem Hastalığının Seyri Üzerine Bir Araştırma. Ankara 1984.
- 40- **Styblo K** : Epidemiology of Tuberculosis. Bull Int Un Tuberculosis. 3: 141-52,1978.
- 41- **Kıbaroğlu E** :Türkiyede ve Dünyada Tüberküloz. 3: 1-3, 1995.
- 42- **Bilgiç H** : Epidemiyoloji ve Verem Savaşındaki Rolü. Tüberküloz ve Toraks. 34:177, 1976.
- 43- **Özdemir N** : Tüberküloz. Anadolu Solunum Derneği. Yayın no: 1, Eskişehir 1997.
- 44- **Öger D** : Akciğer Tüberkülozunda Aktivite İnaktivite Değerlendirilmesi Tüberküloz ve Tedavisi. Arkadaş Tıp Kitabevleri. s. 55-56, 1983.
- 45- **Özbakır Ö, Özemesi M, Akbeyaz Ö** : Tüberküloz Hastalığının Ağırlığı ile Çeşitli Faktörler Arasındaki İlişkiler. TÜSAD XIX. Ulusal Kongresi. 16: 637-50, Bursa 1991.

- 46- XXIII. Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Bülteni.  
Malatya 2003.
- 47- **Özkara Ş, Şipit T, Yener D** : Solunum Hastalıkları. Tüberkülozda  
Primer ve Seconder İlaç Direnci Kanısında Bir Çalışma. 5: 47-54, 1994.
- 48- **Kart L, Altın R, Tor M, Gülmez I** : Antituberculosis Drug Resistance  
Patterns in Two Regions of Turkey a Retrospective Analysis. Ann Clin.  
Microbiol. Antimicrob. 16: 1-6, 2002.
- 49- **Balcı I, Dikensoy O, Bayram A, Filiz A** : Gaziantep Üniversitesinde  
Tüberküloz Direnci. J.Int.Med.Res.300 : 6, 2000.
- 50- **Bakıcı MZ, Bakır M, Yalçın N** : Mycobacterium tuberculosis suşlarının  
antitüberküloz ilaçlara direnç durumları, Turkish Journal of Infection 7 (1-  
2) : 91-93 Sivas 1993.
- 51- **Yonemaru M, Toyoda T, Shirai T, Haga T** : Trends in Drug-Resistant  
in National Higashi Saitama Hospital. Kekkaku 78 (2) : 83-7, 2003.
- 52- **Almeida da Silva PE, Osorio M, Reinhard MC** : Drug Resistance of  
Strains of Mycobacterium tuberculosis Isolated in Brasil. Microbes Infect.  
1111-3, 2001.
- 53- **Yorulmaz F, Çağlar T, Erel C, Özaydın M** : Prevalence and Annual  
Risk of Tuberculosis in Edirne Turkey. Scand. J Infect. 34(9) : 654-6,  
2002.
- 54- **Özlu T, Çan G, Torun P, Türker S, Demirbaş M, Telator M** :  
Trabzondaki Okul Çağı Çocuklarında Tüberkülin Taraması Sonuçları  
Tüberküloz ve Toraks. 89-93, 1997.
- 55- **Chee CB, Soh CH, Boudville K, Chor SS, Wong YT** : Interpretation of  
the Tüberculin Skin test in Mycobacterium bovis BCG Vaccinated  
Singaporean Scholl Children. Am J Respir Crit Care . s. 958-61, 2001.
- 56- **Özşahin SL, Akkurt İ, Berk S, Atalay A, Gölen H, Koçoğlu F** : Sivas  
Verem Savaş Dispanserinin On yıllık Tüberkülin Testlerinin  
Değerlendirilmesi. XXIII.Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları  
Kongresi s. 117, Malatya 2003.
- 57- **Karlıkaya C** : Tüberküloz Ders Notları. Trakya Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD. Edirne 1998.