



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİNDE 2017-2021 YILLARI  
ARASINDA KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN  
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSİS KOMPLEKS  
SUSLARINDAKİ RİFAMPİN DİRENCİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ashhan AKYÜZ AVCI**  
**Tıbbi Mikrobiyoloji**

**Tez Danışmanı**  
**Dr. Öğr. Üyesi Özgür ÇELEBİ**

**Yüksek Lisans Tezi-2023**



**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
Graduate School of Health Sciences

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİNDE 2017-2021 YILLARI  
ARASINDA KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN  
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSİS KOMPLEKS  
SUŞLARINDAKİ RİFAMPİN DİRENCİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Aslıhan AKYÜZ AVCI**

**Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı  
Yükek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı  
Dr. Öğr. Üyesi Özgür ÇELEBİ**

**ERZURUM**

**2023**

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>I</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>III</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VI</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>VII</b>
<b>TABLOLAR DİZİNİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Tarihçe .....	3
2.3. Tüberkülozda Bulaş .....	8
2.4. Epidemiyoloji.....	9
2.4.1. Dünyada Tüberküloz.....	9
2.4.2. Türkiye’de Tüberküloz .....	9
2.4.3. Patogenez .....	10
2.4.4. Laboratuvar Tanısı .....	13
2.4.4.1. Mikroskopi.....	14
2.4.4.2. Örneklerin İşlenmesi.....	14
2.4.4.3. Besiyerleri ve Kültür Yöntemleri .....	15
2.4.4.4. Moleküler Tanı Yöntemleri .....	19
2.4.4.5. Tüberkülin Deri Testi.....	20
2.5. Duyarlılık Testleri.....	21
2.5.1. Klasik Kültür Yöntemleri .....	22
2.5.2. Hızlı Duyarlılık Testleri.....	23

2.5.3. Bakteri Varlığına Dayanan Yöntemler .....	25
2.5.4. Genotipik Yöntemler .....	26
2.6. Antitüberküloz İlaçların Etki ve Direnç Mekanizmaları .....	29
2.6.1. Rifampisin.....	30
2.6.2. İzoniazid.....	30
2.6.3.Pirazinamid .....	31
2.6.4.Etambutol.....	32
2.6.5.Streptomisin .....	32
2.6.6. Kanamisin, Amikasin, Kapreomisin .....	32
2.6.7. Florokinolonlar .....	33
2.6.8. Rifabutin .....	33
2.6.9. Ethionamid.....	33
<b>3. METERYAL VE METOT .....</b>	<b>35</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>53</b>
<b>KAYNAKÇA.....</b>	<b>55</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>61</b>
<b>EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU.....</b>	<b>61</b>
<b>EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU .....</b>	<b>62</b>
<b>EK-3. ÇALIŞMA İZİN BELGESİ .....</b>	<b>64</b>
<b>EK-4. TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU .....</b>	<b>65</b>

## TEŞEKKÜR

Moleküler Biyoloji ve Genetik lisans mezunu olarak geldiğim Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda her şeyden önce Anabilim Dalı'na adaptasyonumda, çalışmalarımı yönlendirmesinde, araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek akademik ortamda olduğu kadar insani ilişkilerde de sonsuz desteğiyle gelişmeye katkıda bulunan danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Özgür ÇELEBİ' ye lisans ve yüksek lisans öğrenimimin ders aşamasında derslerime ve çalışmalarına devam edebilmem için gösterdiğim insanüstü gayretlere sağladıkları kolaylıklar için arkadaşlarıma, çalışmalarım süresince birçok fedakârlıklar gösterip beni destekleyerek yaşamımın her döneminde bana duydukları güven için aileme en derin duygularla teşekkür ederim.

**Aslıhan AKYÜZ AVCI**

## ÖZET

### **Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 2017-2021 Yılları Arasında Klinik Örneklerden İzole Edilen *Mycobacterium Tuberculosis* Kompleks Suşlarında Rifampin Direncinin Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Araştırmamızın amacı tüberküloz tanısı almış hastalarda en sık kullanılan ilaç olan rifampisin antibiyotiğinin direnç durumunu belirleyerek tüberküloz tedavisinde etkin bir tedavi yolu belirlenmesine katkıda bulunmaktır.

**Gereç ve yöntem:** çalışmamızda 2017-2021 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Tüberküloz tanısı için gelen 3347 örneğin pozitif sonuçları ve rifampisin direnç sıklığı belirlenmiştir.

**Bulgular:** 4 yıllık süreçte laboratuvara 3347 örnek ulaşmış, bunlardan 86'sı (%2,5) tbc pozitif olarak saptanmıştır. Ayrıca pozitif örneklere çalışılan rifampisin direnci pozitifliğide 5 (%5,8) olarak belirlenmiştir.

**Sonuç:** Tüberküloz enfeksiyonlarında 1. derecede öneme sahip olan rifampisin antibiyotiğine anlamlı bulunacak oranda direnç saptanmamıştır..

**Anahtar Kelimeler:** İlaç direnci, *mycobacterium tuberculosis*, rifampisin (RIF).

## ABSTRACT

### **Evaluation Of Rifampin Resistance In *Mycobacterium Tuberculosis* Complex Strains Isolated From Clinical Samples In Atatürk University Health Practice And Research Center Between 2017-2021**

**Purpose:** The aim of our research is to contribute to the determination of an effective treatment method in the treatment of tuberculosis by determining the resistance status of the antibiotic rifampicin, which is the most commonly used drug in patients diagnosed with tuberculosis.

**Materials and methods:** In our study, the positive results and rifampicin resistance frequency of 3347 samples that came to the Atatürk University Health and Application Center Directorate Medical Microbiology Laboratory for the diagnosis of Tuberculosis between 2017 and 2021 were determined.

**Results:** During the 4-year period, 3347 samples reached the laboratory, 86 of which (2.5%) were detected as TB positive. In addition, rifampicin resistance positivity was determined as 5 (5.8%) in positive samples.

**Conclusion:** No significant resistance was detected to the antibiotic rifampicin, which is of primary importance in tuberculosis infections.

**Key Words:** Drug resistance, mycobacterium tuberculosis, rifampicin (RIF).

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AIDS</b>	: Acquired Immunodeficiency Syndrome
<b>ARB</b>	: Aside Dirençli Basil
<b>BCG</b>	: Bacille Calmette Guerin
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>ÇİD</b>	: Çok İlaçla Dirençli
<b>DGTS</b>	: Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EMB</b>	: Etambutol
<b>EZN</b>	: Ehrlich-Ziehl-Neelsen
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus
<b>INH</b>	: İzoniazid
<b>MDR-TB</b>	: Multi Drug Resistant-TB
<b>MİK</b>	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
<b>MOTT</b>	: Myobacterium Other Than Tuberculosis
<b>OADC</b>	: Oleik asit, Albumin, Dekstroz, Katalaz
<b>PANTA</b>	: Polimiksin B, Amfoterisin B, Nalidiksik asit, Trimetoprim, Azlosilin
<b>PAS</b>	: Para Aminosalisilik Asit
<b>PPD</b>	: Purified Protein Derivative

<b>PZN</b>	: Pirazinamid
<b>PZR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RD- TB</b>	: Rifampisine dirençli tüberküloz
<b>RIF</b>	: Rifampin
<b>TB</b>	: Tüberküloz
<b>TDT</b>	: Tüberkülün Deri Testi
<b>TU</b>	: Tüberkülün Ünitesi
<b>XDR-TB</b>	: Extensively Drug Resistant-TB

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Mikobakteri hücre duvarı yapısı.....	8
Şekil 2.2. TB'a son verme stratejisi.....	9
Şekil 2.3. DSÖ 2022 veri toplama turundaki veriler .....	10
Şekil 2.4. İzoniazid ve ethionamidin moleküler yapıları.....	33
Şekil 4.1. Çalışmaya dâhil edilen 3.347 örnekten en çok gözlemlenen göğüs hastalıkları ve bu birim dışında olan pozitif (duyarlı) ve negatif (duyarlı olmayan) RIF değerleri. ....	39

## TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 2.1.</b> Klinik önemi olan mikobakteriler.....	6
<b>Tablo 2.2.</b> Selektif Olmayan Besiyerleri.....	16
<b>Tablo 2.3.</b> Seçici besiyerleri.....	16
<b>Tablo 2.4.</b> TDT değerlendirme kriterleri.....	21
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya dâhil edilen örneklerin birimlere göre dağılımları.....	36
<b>Tablo 4.2.</b> Çalışmaya dâhil edilen örneklerin parametreye göre dağılımları.....	37
<b>Tablo 4.3.</b> Çalışmaya dâhil edilen örneklerin cinsiyete göre dağılımları.....	38
<b>Tablo 4.4.</b> Çalışmaya dâhil edilen örneklerin sonuçlarına göre dağılımları.....	38
<b>Tablo 4.5.</b> Çalışmaya dâhil edilen MTB/RIF verileri parametre ve sonuçlara göre test sonuçları.....	40
<b>Tablo 4.6.</b> Çalışmaya dâhil edilen MTB/RIF testi, kruskal wallis h testi sonuçları.....	41
<b>Tablo 4.7.</b> Çalışmaya dâhil edilen MTB/RIF verileri cinsiyete göre test sonuçları.....	41
<b>Tablo 4.8.</b> Çalışmaya dâhil edilen MTB/RIF testi, cinsiyete göre kruskal-wallis H testi sonuçları.....	42
<b>Tablo 4.9.</b> Çalışmaya dâhil edilen MTK/RIF duyarlılık sonuçları (n).....	42
<b>Tablo 4.10.</b> Çalışmaya dâhil edilen MTK/RIF duyarlılık testi, Kruskal Wallis H testi Sonuçları.....	43

# 1. GİRİŞ

Dünya çapında en yaygın ölüm ve hastalık nedenlerinden biri *tuberculosis* (TB)'dir. 2017 yılında yaklaşık 10 milyon yeni *tuberculosis* vakası ve 1,3 milyon tüberkülozdan ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemin 2017 verilerine göre *tuberculosis* insidansı 100.000'de 17 ve ölüm oranı 100.000'de 0.53'tür.

HIV enfeksiyonunun artan sıklığı ve bunun aktif TB hastalığı ile ilişkisi ve *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi (MTK) suşlarının birinci basamak anti-TB ilaçlara karşı artan direnci, varolan TB epidemisinin devam etmesinin ana nedenleridir. Çoklu ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) suşları, duyarlı suşlara göre daha yüksek nüfus ve ölüm oranlarına sahiptir.

Çoklu ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) ayrıca yaygın ilaca dirençli tüberkülozun (XDR-TB) ortaya çıkması için bir risk faktörüdür. Bu iki durum, dünyadaki TB ve HIV kontrol programlarını negatif yönde etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), diğer ilaçlara direnç olsun ya da olmasın, rifampisine dirençli tüberkülozu (RD-TB) tedavi etmek için MDR-TB'ye benzer ikinci basamak ilaçların kullanılması gerektiğini belirtmektedir.

Global TB 2018 raporunda; ÇİD/RD-TB dünya çapında daha önce tedavi edilmiş vakaların yaklaşık %18'ini, yeni TB vakalarının yaklaşık %3,5'ini, Türkiye'de daha önce tedavi edilmiş vakaların yaklaşık %14'ünü ve yeni TB vakalarının %3,3'ünü oluşturmaktadır.

Tüberküloz tanısında aside dirençli basillerin (ARB) mikroskopi ile saptanması hızlı ve ucuzdur, ancak duyarlılığı düşüktür. Tanıda kültür altın standart olup, kültür yöntemleri ile ilaç duyarlılık testi yapılmaktadır. Ancak üreme 2-8 hafta sürer ve ek biyogüvenlik önlemleri ve eğitim almış personel gerektirir.

İlaç duyarlılık sonuçlarının örnekleme tarihinden itibaren ortalama 30 gün içinde bildirilmesi gerektiği belirtilmektedir. MTC ilaç direncinin ve ÇİD/RD-TB suşlarının hızlı teşhisi, tüberküloz hastalarının etkili bir şekilde tedavi edilmesini sağlar ve ek ilaç direnci gelişimini sınırlar. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi moleküler yöntemler artık daha erken tedavi sağlamak, hastalık bulaşmasını azaltmak ve daha etkili halk sağlığı müdahalelerini mümkün kılmak için klinik numunelerden hızlı teşhisi desteklemek için kullanılmaktadır. Moleküler çalışmalar, RNA polimerazın beta alt birimini kodlayan rpoB geninin *M. tuberculosis* 'te RIF direnci için asıl hedef olduğunu göstermiştir. rpoB geninin MTK'ye özgü bölgesi, GeneXpert MTB/RIF testi ile amplifiye edilir ve hem MTK hem de RIF direncinin varlığı, yuvalanmış yarı gerçek zamanlı bir klinik numunede gösterilir. Bakteriyel lizis, nükleik asit ekstraksiyonu, amplifikasyon ve amplikon testi için gerekli olan tüm reaktifleri barındıran tek kullanımlık plastik bir kartuşta bir MTB/RIF tahlil teçhizatında (GeneXpert, Cepheid) gerçekleştirilen bu yöntem, yaklaşık olarak iki saat içinde sonuç verir.

Bu çalışmada, 2017-2021 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezine gelen klinik örneklerden izole edilen mikobakteri tüberküloz kompleks suşlarında rifampin direnci değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

İnsanların mikobakterilerle ilk karşılaşmalarının, yerleşik toplulukların oluşumuyla birlikte MÖ 8000 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Almanya'da keşfedilen bu döneme ait insan kemiklerinde aside ve alkole dirençli basil bulunmuştur. MÖ 3500-3000 yıllarına ait Mısır mumyalarında ve Ürdün'de bulunan insan iskeletlerinde tüberkülozu düşündürülen omurilik lezyonları (Potter hastalığı) ve psödoapseleri ortaya çıkarılmıştır. MÖ 2700 yıllarına kadar uzanan eski Çin metinlerinde tüberkülozdan bahsedilmektedir (Kocabaş, 1991).

Hipokrat (MÖ 460-375) bitkin, kontrolden çıkmış anlamına gelen phthisis terimini kullanmıştır. Hipokrat'ın haleflerinden biri olan Celsus (10-MS 50 B.C.), yazılarında tüberkül terimini kullanmış, Bergama'lı Galen (MS 12-200) hastalığı, Hipokratla benzer şekilde, 3 döneme ayırmıştır. Ayrıca tüberkülozdan bulaşıcı bir hastalık olarak bahsetmiştir. Andreas Vesalius'un (1514-1564) çalışmalarında tüberküloz hastalarının otopsilerinde kaviter lezyonlar bildirilmiştir. Franciscus Sylvius (1614-1672), hastalığın kaynağının lenfatik dejenerasyonun neden olduğu tüberküloz olduğunu söylemiştir (Aksu, 2007, s.3).

Bugün akciğer tüberkülozu tanımı için kullandığımız "*tüberküloz*" terimi, ilk olarak 19. yüzyılda Laennec ve Bayle tarafından kullanılmıştır (Aksu, 2007, s.4).

1800'lü yılların ikinci yarısında Sanayi Devrimi'nin sağladığı yararların yanı sıra kötü yaşam koşulları ve verem gibi salgın hastalıklar devam etmiş, bu nedenle tüberküloz tedavisine yönelik araştırmalar yoğunlaşmıştır. Herman Brehmer, 1858 yılında verem hastalarını iyi beslenme, temiz hava ve bol güneşlenme ile tedavi etmeye çalışan bir enstitü kurmuştur. Bu çalışmalardan sonra ve antibiyotik tedavileri keşfedilmeden önce

senatoryum adına oluşturulan yapı, hastalıkla mücadelede eldeki tek silah olmuştur (Aksu, 2007, s.4).

1843-1910 yıllarında yaşamış olan Dr. Robert Koch, veremin etkeninin *Mycobacterium tuberculosis* olduğuna inanmış ve bunu kanıtlamıştır. Koch, 1882'de veremden ölen Heinrich Günther'in akciğer lezyonlarındaki bakteriyi göstermiş, kültürde büyütmüş ve ürettiği bakterileri tüberküloz gelişen hayvanlarda kullanmıştır. Enfekte hayvanlardan alınan bakterileri çoğaltarak "Koch Hipotezi" teorisini geliştirmiştir. Başlangıçta *Mycobacterium tuberculosis* olarak adlandırılan bakteri, 1886 yılında Lehman ve Newman tarafından *Mycobacterium tuberculosis* olarak adlandırılmıştır (Barış, 2003, s.1).

1921'de verem aşısı için gerekli olan zararsız Bacillus bakterisini keşfeden Albert Calmette ve Camille Guerin, yıllar içinde süt ineklerinin memelerinden 200'den fazla Bacillus bovis pasajı gerçekleştirdiler. Aşıya, çiftin adıyla "Bacillus Calmette-Guerin" (BCG) adı verildi. 1939 yılında Florence Seibert ve Glenn antik tüberkülini saflaştırmışlar ve elde edilen saflaştırılmış protein türevini (PPD) tüberküloz enfeksiyonu varlığını saptamak için kullanmaya başlamışlardır (Kıyan, 1999, s.419).

Waksman'ın 20 Kasım 1944'te streptomisin'i keşfetmesiyle tüberkülozun antibiyotik tedavisi dönemi başladı. Ancak tek antibiyotik uygulamalarına karşı kısa sürede direnç gelişti. Bu gelişmenin ardından 18-24 ay üçlü antibiyotik tedavisi başlandı. Pirazinamid (PZA) 1954'te, etambutol (EMB) 1962'de ve RIF 1966'da keşfedildi. Tüberküloz tamamen tedavi edilebilir bir hastalık haline geldi. Ancak 18-24 ay, tedavi için uzun bir süreydi. 1975 ve 1985 yılları arasında, özellikle RIF ve PZA'nın kombinasyonu olmak üzere kısa süreli rejimler üzerinde çalışıldı. Tedavi süresi 6-12 aya düşürüldü (Seber, 2010, s.52).

Bu gelişmelerin sonunda tüberküloz önemli bir hastalık olmaktan çıkmıştır. Küresel insidans azalmış, özellikle gelişmiş ülkelerde tamamen kontrol altına alınmıştır. Ancak 1985 yılından sonra özellikle geri kalmış ülkelerde tüberküloz yeniden artmaya başlamıştır. Bu durum üç ana sebeple açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlar, hastalığın öneminin azalması, çoklu ilaca dirençli basil suşlarının ve HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonunun artması şeklinde sıralanabilir. Bu nedenle tüberküloz günümüzde tekrar önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Erkan 1996, s.291).

## 2.2. Mikobakterilerin Genel Özellikleri

*Mycobacterium*, Yunanca mantar (*myces*) ve küçük çubuk (bakteri) kelimelerinden türetilmiştir. Adının mantar kısmı, bu mikroorganizmanın et sularında büyüme özelliklerinin küflere benzer olmasından kaynaklanmaktadır. *Mycobacterium* cinsi yüksek G+C (guanin+sitozin) içeriğine sahip gram-pozitif bakterilerin sınıflandırılmasında 16S rRNA sekanslarına göre *Actinomycetales*, *Corynebacterium* ve *Nocardia* ile birlikte sınıflandırılır ve *Mycobacteriaceae* familyasındaki tek cinistir (Iseman, 2002).

*Mycobacterium tuberculosis* kompleksine ait olmayan mikobakteriler, yaygın olarak tüberküloz olmayan mikobakteriler veya "*M. tuberculosis* dışındaki Mikobakteriler (MOTT)" olarak bilinirler. Doğası gereği atipik olan bu organizmalar, Ernest Runyon tarafından üreme hızları ve pigment üretimlerine göre dört grupta sınıflandırılmıştır. 1950'lerin sonlarında tüberküloz dışı mikobakterilerin görülme sıklığındaki artış bu sınıflandırmaya yol açmıştır (Koneman ve ark., 2006, s.1675).

1. Fotokromojen,
2. Scotokromojen,
3. Fotokromojenik olmayan,

#### 4. Hızlı yetiştiriciler.

Bu sınıflandırma uzun yıllardır *M. tuberculosis* dışındaki mikobakterileri tanımlamak için kullanılmaktadır. Ancak sonraki yıllarda bu tasnif yetersiz kalmıştır. Mikobakteriyel hücre yapısı ve genetiği hakkında bilgi arttıkça, Woods ve Washington 1987'de yeni bir sınıflandırma önerdiler. Woods ve Washington'un sınıflandırması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

**Tablo 2.1.** Klinik önemi olan mikobakteriler

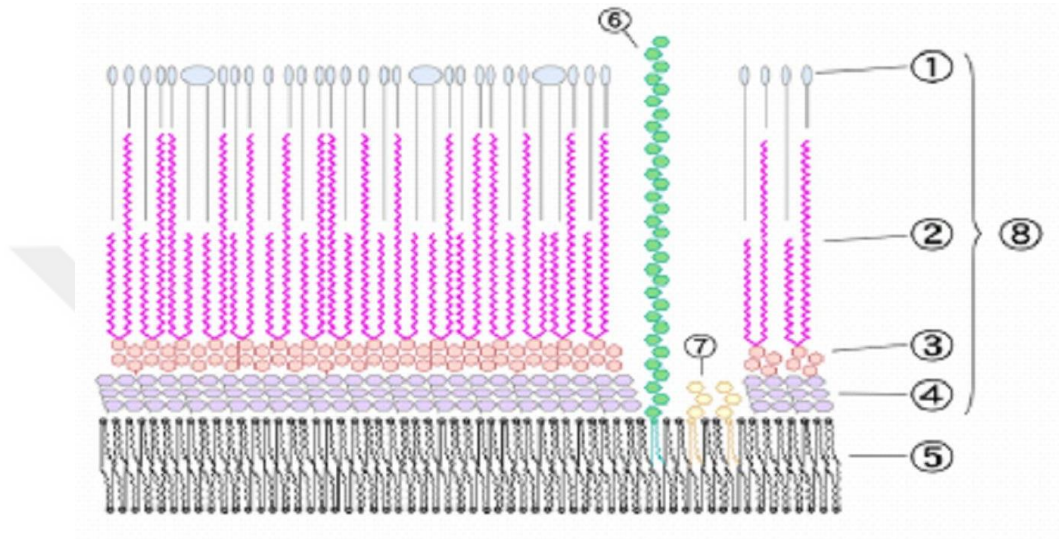
<b>İnsanlar için Potansiyel Patojen Olan türler</b>
<i>M. avium-intracellulare complex</i>
<i>M. kansasii</i>
Hızlı üreyenler: <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i>
<i>M. scrofulaceum</i>
<i>M. xenopi</i>
<i>M. szulgai</i>
<i>M. malmøense</i>
<i>M. simiae</i>
<i>M. genavense</i>
<i>M. marinum</i>
<i>M. ulcerans</i>
<i>M. haemophilum</i>
<i>M. celatum</i>
<b>İnsanlarda Nadiren Hastalık Yapan Saprotik Mikobakteriler</b>
<i>M. gordonae</i>
<i>M. asiaticum</i>
<i>M. terrae</i>
<i>M. triviale</i>
<i>M. shimoidei</i>
<i>M. gastri</i>
<i>M. nonchromogenicum</i>
<i>M. paratuberculosis</i>
<b>Orta Büyüme Hızı Olan Türler</b>
<i>M. flavescens</i>
<b>Hızlı Üreyen Diğer Türler</b>
<i>M. thermoresistibile</i>
<i>M. smegmatis</i>
<i>M. vaccae</i>
<i>M. parafortuitum complex</i>
<i>M. phlei</i>

Mikobakteriler aerobik, sporsuz, hareketsiz, 0.2-0.6 µm genişliğinde ve 1-10 µm uzunluğunda, düz veya hafif kıvrık basillerdir. Mikroskop altında dallı, ipliksi veya küresel formlarda görülebilir. Tek başlarına, ikili ya da üçlü gruplar halinde, birbirine paralel ya da uçlarında birbirine yakın, X, V, L harflerini oluşturacak şekilde görünebilirler. Hücre duvarı yapıları Gram-pozitif bakterilerinkine benzese de Gram-pozitif bakteriler değildirler. Hücre duvarları yüksek düzeyde lipid içerir. Bu nedenle Gram boyama ile boyanmaz. Uzun süre boyanmaları ve boyayı emmeleri için ısıtılmaları gerekir. Asit-alkol yıkamasına rağmen mikobakteriler emdikleri boyayı geride bırakmazlar. Hücre duvarı yapısı diğer bakterilerden belirgin şekilde farklıdır. Yüksek yağ ve mikolik asit içerir. Mikobakterilerin hücre duvarında bulunan peptidoglikan, diğer gram pozitif bakterilerin aksine proteinler ve polisakkaritler yerine lipidler açısından zengindir. Peptidoglikan tabakası hücreye şeklini vermesine rağmen mikolatları taşıyan liparabinoselin hücre geçirgenliğini sınırlamaktan birincil derecede sorumlu olduğu düşünülmektedir (Şekil 2.1),(Baysal, 2008).

Bu özellikleri nedeniyle aside dirençli bakteriler (ARB) olarak adlandırılırlar (Kıyan, 1999, s.420).

Mikobakterilerin ikiye bölünme süresi ortalama 18-24 saattir. *Mycobacterium tuberculosis*'in üremesi için optimum sıcaklık 37°C'dir. Bazı türlerin (*M. ülserans*, *M. marinum*, *M. haemophilum*) optimum üreme sıcaklığı 30-32°C iken bazı türlerin (*M. xenopi*) optimum sıcaklık 37°C'dir. Katı besiyerlerinde bazı türler R (*M. tuberculosis*) tipi koloniler, bazı türler ise S (*M. aviumintracellulare*) tipi koloniler oluşturur. Bazı türler pigment üretme yeteneğine sahiptir. Mikobakterilerin görünür kolonileri standart besiyerinde 10-15 gün içinde oluşur. *Mycobacterium tuberculosis* yumurta ortamında (Lowenstein-Jensen) optimum sıcaklıkta, pH 6.5-6.8 ve %5-10 CO<sub>2</sub>'de hızla ürer (Kıyan, 1999, s.421).

*M. tuberculosis* 'in, ilk olarak *Mycobacterium tuberculosis* 'te, daha sonra diğer mikobakteri türlerinde görülen düzensiz kümeler veya paralel diziler oluşturduğu ve bu çoğalmadan sorumlu indeks faktörünün mikolik asit içeren bir makromolekül olduğu belirlendi. Mikolik asitler, tüm hücre duvarlarının kuru ağırlığının yüzde 50'sini ve mikobakterilerin hücre lipidlerinin yüzde 60'ını oluşturur (Köksal, 2003, s.34).



**Şekil 2.1.** Mikobakteri hücre duvarı yapısı

1. Dış duvar lipidleri
2. Mikolik asit
3. Polisakkaritler
4. Peptidoglikan
5. Plazma membranı
6. Lipoarabinomannan (LAM)
7. Fosfatidilinozitol mannosid
8. Hücre duvar iskeleti

### **2.3. Tüberkülozda Bulaş**

Tüberküloz bulaşı esas olarak solunum yoluyla gerçekleşir. Tüberküloz hastalarının öksürme, konuşma ve şarkı söyleme gibi aktiviteleri sırasında havaya damlacıklar yayılır. Bu damlacıkların bir kısmı hemen yere çökerken, bir kısmı da havada

asılı duran damlacık çekirdeği haline gelir. Bu çekirdekler 0.5-3 µm çapındadır ve 1-3 basil içerir. Bu çekirdeklerin kişinin solunum yoluyla alınıp alt solunum yoluna girmesiyle enfeksiyon başlar. Tüberküloz enfeksiyonu, basilin virülansına ve alveoler makrofajların bakterileri fagositize etmedeki bakterisidal yeteneğine bağlıdır. Bu savunmayı yenebilen bakteriler alveoler makrofajlar içinde çoğalmaya başlar. Bacillus, yeterli hücresel bağışıklık gelişene kadar çoğalmaya devam eder (Kılıçaslan, 2002, s.282).

## 2.4. Epidemiyoloji

### 2.4.1. Dünyada Tüberküloz

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, dünya nüfusunun üçte biri tüberküloz hastasıdır. Dünya çapında her yıl yaklaşık 9 milyon yeni tüberküloz vakası ortaya çıkmakta ve 1,7 milyon hasta tüberkülozdan ölmektedir. Bu rakamlara göre her gün yaklaşık 5.000 kişi veremden ölmektedir.

Görüş	TB'dan arınmış bir dünya (Sıfır ölüm, hastalık ve acı)			
Amaç	Küresel TB salgınına son			
Göstergeler	Dönüm noktaları		Hedefler	
	2020	2025	2030	2035
TB ölümlerinin mutlak sayısındaki azalma(2015 ile karşılaştırıldığında)	35%	75%	90%	95%
TB insidans oranındaki azalma	20%	50%	80%	90%
Tb'dan etkilenen, felaketle karşı karşıya kalanların yüzdesi	0	0	0	0

**Şekil 2.2.** TB'a son verme stratejisi

### 2.4.2. Türkiye'de Tüberküloz

Türkiye'de bilinen en yüksek TB hasta sayısı (ölüm kayıtlarından tahmin edilen) 1920'lerde görülmüştür. 1940'larda tüberkülozdan ölümler azalmaya başladı. Ancak asıl düşüş 1950'lerde ilaç tedavisinin ortaya çıkmasıyla başladı. 1960'larda sıklık 100.000

kişide 170 idi. 1970'lerde insidans oranları azalmış ve 1980'lerden sonra artmaya başlamış, ancak 1990'larda vaka sayısı tekrar azalmaya başlamıştır (Özkara, 2010, s.36).

2008 yılında tüberküloz kliniklerine kayıtlı toplam tüberküloz hasta sayısı 18.452'dir. Genel vaka oranı 100.000'de 27,9'dan 25,8'e (yüzde 7,5) düştü. Bu hastaların 11.476'sı (yüzde 62,2) erkek, 6.976'sı (yüzde 37,8) kadındı. Erkek kadın oranı 1.6'dır. Vaka oranı erkeklerde 100.000'de 32.0 ve kadınlarda 100.000'de 19.6'dır. İnsidans hızının yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında 15-24 yaşları arasında yükselmeye başlar, 55-64 yaşları arasında yükseğe ve 65 yaş üstü en yüksek düzeye ulaşır. Toplam 18.452 hastadan yeni vaka oranı 90,8 (16.760), daha önce tedavi olan vaka oranı ise yüzde 9,2 (1.692) oldu (Treasure of Tuberculosis in Turkey 2010 Raporu, 2010).

	Ülkeler ve Bölgeler		WHO'ne üye ülkeler	
	Sayı (milyon)	Raporlanan veri sayısı (milyon)	Sayı (milyon)	Raporlanan veri sayısı (milyon)
Afrika	47	47	47	47
Amerika	45	40	35	34
Güneydoğu Asya	11	11	11	11
Avrupa	54	48	53	47
Doğu Akdeniz	22	22	21	21
Batı Pasifik	36	34	34	27
Küresel	215	202	194	187

**Şekil 2.3.** DSÖ 2022 veri toplama turundaki veriler

### 2.4.3. Patogenez

*Mycobacterium tuberculosis*, profesyonel fagositlerin ölümcül mekanizmasından başarılı bir şekilde kaçabilen hücre içi bir patojendir. Damlacık çekirdekleri tarafından iletilen basil alveollere ulaştığında, aktif olmayan alveolar makrofajlar tarafından tutulur. makrofajlara basil; kompleman reseptörleri, mannoz reseptörleri veya çöpçü reseptörleri

olarak adlandırılan reseptörler aracılığıyla bağlanır ve Toll benzeri reseptörler tarafından tanınma yoluyla girer. Makrofajların bakterisidal aktivitesi ile basilin virülansı arasındaki mücadele için 4 olasılık vardır (Ryan ve Ray, 2010, s.489).

1. Konağın bağışıklık tepkisi makrofajlardaki basili öldürür ve enfeksiyon gelişmez.
2. Basil makrofajlarda çoğalır ama bağışıklık tepkisi geliştikçe enfeksiyon kontrol altına alınır ve koruyucu bağışıklık gelişir. Bu duruma "birincil enfeksiyon" denir. Klinik ve radyolojik bulgu yoktur, ancak PPD pozitifliği şüphelidir.
3. Birincil enfeksiyondan sonra basiller çoğalmaya devam eder ve "birincil tüberküloz" oluşur. Yani klinik hastalık oluşur.
4. Birincil enfeksiyondan sonra kazeöz nekrozda hala canlı olan basiller, herhangi bir nedenle yaşamın herhangi bir aşamasında "ikincil tüberküloz" geliştirmek için yeniden aktive olabilir.

Alveoler makrofajlar tarafından yutulan yakalanması zor bakteriler çoğalır ve alveolar boşluklardan geçerek makrofajları parçalar. Makrofajlardan salınan kemokinler dolaşımdaki monositleri lezyon bölgesine çağırarak granülom oluşumunu başlatır. Makrofajlar tarafından hücre içine alınan bakteriler, hücrelerdeki çeşitli toksik maddeler tarafından öldürülmeye çalışılır. Basil çeşitli yollarla bu mekanizmayı engellemeye çalışır (Özbal, 2006, s.25).

Maddeye spesifik bir hücresel bağışıklık tepkisi, *Mycobacterium tuberculosis* 'in inhalasyonundan 2 ila 6 hafta sonra gelişir. Yaralanma bölgesinde çoğalan mikobakteriyel tüberkülin benzeri proteinler, doku hasarına neden olan gecikmiş tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olur. Gecikmiş tip bir aşırı duyarlılık reaksiyonu, pozitif bir tüberkülin testi ve tüberkülozda görülen kazeifikasyon, sıvılaşma ve kavitasyon ile sonuçlanır. Bu konak tepkisi, basil içeren makrofajları ve çevre dokuları yok eder, inaktif makrofajlar da mikobakteriyel proliferasyonu durdurur ve granülomun merkezinde

nekrotik kazeöz dokular oluşturur. Ortaya çıkan kazeöz nekroz ortamında, mikobakteriler anaerobik koşullar nedeniyle çoğalamazlar ve yıllarca hatta ömür boyu uykuda kalırlar. Primer enfeksiyon ve primer odakların (Ghon odakları) oluştuğu bu aşamada tüberkülin testi pozitifdir. Bazı durumlarda primer odak ve lenf bezi büyümesi birlikte görülebilir. Bu olguya birincil kompleks (Ranke kompleksi) denir (Özbal, 2006, s.26).

Primer tüberküloz enfeksiyonu vakaların %90-95'inde sessizdir ve immün kontrollüdür. Bu vakaların birincil enfeksiyonu ancak pozitif bir PPD ile tespit edilebilir. Hastalığın hiçbir belirtisi yoktur. Hastaların geri kalan yüzde 5-10'unda primer tüberküloz gelişir. Hastalarda ateş, öksürük, kilo kaybı, iştahsızlık gibi belirtiler görülür (Yaman 1999, s.15).

Primer tüberkülozun radyolojik tanısı paratrakeal hiler lenfadenopatinin saptanması temelinde yapılır. Birincil kompleks görülebilir. Hastaların yaklaşık yüzde 5'inde primer tüberküloz kontrol altına alınamaz ve kan yayılması ile miliyer tüberküloz gelişebilir (Yaman 1999, s.16).

Birincil enfeksiyonu olan kişilerin yaklaşık yüzde on'u hayatlarının bir noktasında klinik hastalık geliştirir. Sekonder tüberküloz olarak adlandırılan bu tablo, genellikle primer enfeksiyon sırasında akciğerin apikal ve subapikal bölgelerine yerleşen ve burada yaşamını sürdüren mikobakterilerin immünsüpresif tedavi veya hücrel aktiviteyi baskılayan bir hastalık sonucu yeniden aktif hale gelmesiyle ortaya çıkar. Bu endojen reaktivasyona ek olarak, birincil enfeksiyonu olan bir kişi *Mycobacterium tuberculosis* ile eksojen olarak yeniden enfekte olduğunda ikincil tüberküloz da oluşabilir. Bağışıklık sisteminin baskılanması da eksojen reaktivasyon için bir tetikleyicidir (Ryan ve Ray, 2010, s.490).

İkincil tüberküloz genellikle ilk başta hiçbir belirti göstermez. Bazı hastalarda yorgunluk, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, düşük dereceli ateş, gece terlemeleri ve kuru

öksürük gibi belirtiler görülebilir. Daha sonra balgamlı öksürük gelişir. Balgam mukopürülan veya kanlı olabilir. PPD, çok ileri vakalar dışında sürekli olarak pozitiftir. Sekonder akciğer tüberkülozu en sık akciğerlerin tepesinde görülmektedir.

#### **2.4.4. Laboratuvar Tanısı**

Tüberkülozdan korunmanın en etkili yolu, hastalığı erken teşhis edip tedavi etmektir. DSÖ kararına göre, bir hastada kesin tüberküloz tanısı konulabilmesi için klinik örneklerin bir laboratuvara gönderilmesi, üretilmesi ve kültüründe tanımlanması gerekmektedir. DSÖ, TB teşhisi için üç aşamadan oluşan rutin bir laboratuvar yapısı tanımlamıştır. "Aşama I laboratuvarı" hasta numunelerini sadece mikroskopik inceleme ile aside dayanıklı bakteri varlığı açısından inceler. "Aşama II laboratuvarı" kültürü, *M. tuberculosis* 'i diğer mikobakterilerden izole ederken, Üç Aşamalı Laboratuvar ek olarak mikobakterileri tür düzeyinde ayırımından ve ilaç duyarlılık çalışmalarından sorumludur. Bu açıdan değerlendirecek olursak, başta eğitim ve araştırma hastaneleri ve ihtisas hastaneleri olmak üzere birçok üniversite hastanesinin Sağlık Bakanlığı Verem Dairesi bünyesinde bulunan laboratuvarların yanı sıra üçüncü basamak laboratuvar hizmeti verdiği söylenebilmektedir (Özakın, 2003, s.397).

Tüberkülozun tam ve doğru bir mikrobiyolojik tanısı, klinik örneklerin mevcudiyetine bağlıdır. Birden fazla organ ve dokuyu etkileyebilen bir hastalık olduğu için endojen flora ve çevre kontaminasyonunu en aza indirmek için materyal seçimine dikkat edilmeli ve numune alınırken aseptik şartlara azami özen gösterilmelidir. Tüberküloz tanısında kullanılan geleneksel yöntemler, doğrudan klinik örneklerden hazırlanan aside dirençli boyama sonrasında mikroskopik inceleme ile basilin gösterilmesi ve sıvı veya katı besiyerine inokülasyondan sonra üreyen basillerin saptanmasına dayanmaktadır (Albay, 2009, s.150).

#### **2.4.4.1. Mikroskopi**

Hasta numunelerinde TB bakterilerinin mikroskopik tespiti, TB'yi teşhis etmenin en hızlı, en maliyetsiz ve en pratik yoludur. Tüberküloz bakterisinin ikiye bölünmesi ortalama 18 saat sürdüğü için çoğalması ve izole edilmesi uzun zaman almaktadır. Bu nedenle mikroskopik tanı günümüzde hala çok önemlidir. Hasta örneklerinden hazırlanan preparatlara farklı boyama yöntemleri uygulanarak mikroskopik değerlendirme yapılır. Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) aside dayanıklı boya (ARB) yöntemi günümüzde en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntemin ve Kinyoun'un mantığı, mumsu, lipid içeren mikobakteriyel hücre duvarının karbomagentin boyaya çekilmesine dayanmaktadır. EZN yönteminde slayt alttan ısıtılır ve fenolik fuksin enjekte edilir. Hücreler boyayı aldıktan sonra dökülen asit-alkole rağmen boyayı salmazlar. Daha sonra lam üzerine metilen mavisi (EZN) veya malaşit yeşili (Kinyoun) dökülerek zıt boyama yapıldığında kontrast boyanın zemininde kırmızı lekeli basiller belirir (Özakın, 2003, s.398).

Modern laboratuvarlarda 1989'dan beri aside dayanıklı boyaların yerini floresan mikroskopi almıştır. Teknik, yağın boyayı emmesine dayanmaktadır. Mikobakteriler bu maddeyi alır ve asit-alkol ile boyasını salmazlar. Bir ultraviyole mikroskopunda, 25X veya 40X gibi küçük büyütme hedefleri ile tarama yaparken koyu arka planlar üzerinde parlak yeşil yansımaları olan yapıları görmek mantıklıdır. Floresan boya boyama teknolojisi, daha az göz yorgunluğu, kısa sürede geniş inceleme alanı ve daha kolay bakteri taraması gibi avantajları nedeniyle birçok laboratuvar tarafından tercih edilme sebebidir.

#### **2.4.4.2. Örneklerin İşlenmesi**

Biyopsi malzemeleri, kan, aspirasyon sıvıları ve kemik iliği örnekleri tipik olarak sterilidir ve doğrudan kültür ortamına beslenebilir. Bununla birlikte, mikobakteriler de dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmaları barındıran balgam ve dışkı gibi numunelerin

kültürlenmesi, daha kısa çatallanma sürelerine sahip diğer bakteri suşları kültür ortamından *M. tuberculosis* 'ten önce geçtiği için zor olabilir. Bu olumsuz ortam istenilen mikroorganizmaların üremesini engeller (Kıyan, 1999, s.422).

Klinik örnekler, tüberküloz patojeni bakterileri izole etmek, beyaz kan hücreleri, kırmızı kan hücreleri, vücut sıvıları ve dokuları gibi organik kalıntıları uzaklaştırmak ve aside dirençli bakteri yoğunluğunu artırmak için homojenize/dekontamine ve konsantre edilir (Ersöz, 2006, s.22).

#### **2.4.4.3. Besiyerleri ve Kültür Yöntemleri**

ARB'nin mikroskopik incelemesi tüberküloz tanısında paha biçilmez, basit ve ucuz bir yöntemdir ve başlangıç tanısal değeri vardır. Bununla birlikte, TB'nin kesin tanısı, kültürde patojenin yeniden keşfedilmesini ve birkaç testle doğrulanmasını gerektirir. Kültür, *Mycobacterium tuberculosis* 'in teşhisinde 'altın standart' yöntemdir.

Genel olarak mikobakterilerin izolasyonunda kullanılan kültür besiyerleri özelliklerine göre katı ve sıvı besiyerleri olarak ayrılabilir. Broth örnekleri, Middlebrook 7H9 ve Dubos Tween Albumin Broth'tur. Katı besiyerleri de yumurta bazlı ve agar bazlı olarak ayrılır. Yumurta bazlı ortam örnekleri Lowenstein-Jensen, Petragnani ve American Thoracic Society ortamlarıdır. Agar bazlı besiyerleri Middlebrook 7H10 ve Middlebrook 7H11'dir (Özakın ve Gedikoğlu, 2003, s.280).

Aşağıdaki tablo, antibiyotik içerip içermediklerine (seçici) veya antibiyotik içermediklerine (seçici olmayan) göre mikobakterileri büyütmek için kullanılan besiyerlerini listeler.

**Tablo 2.2.** Selektif Olmayan Besiyerleri.

Besiyeri	İçerik	Inhibitör Ajan
Loiwenstei n-Jensen	Koagüle tam yumurta, bazı tuzlar, gliserol, patates unu	Malaşit yeşil i 0,025 g/100ml
Petragnani	Koagüle tam yumurta, yumurta sarısı, süt, gliserol, patates, patates unu	Malaşityeşili 0,052 g/100ml
Middlebrook 7H10	Bazı tuzlar, vitaminler, kofakterler, deik asit, albumin, katalaz, gliserol, dekstroz	Malaşit yeşili 0,0025g/100ml
Middlebrook 7H11	Bazı tuzlar, vitaminler, kofaktöcler, deik asit, albumin, katalaz, gliserol, dekstroz, %0,1 kazein h idrozilat	Malaşit yeşili 0,0025g/100ml
American 'Iloracic Society Medium ATSM)	Koagüle taze yumurta sarısı, Gliserd, patates unu	Malaşit yeşili 0,02g/100ml

**Tablo 2.3.** Seçici besiyerleri

Besiyeri	İçerik	Inhibitör Ajan
Lowenstei n-Jensen (Gruft modifikasyonu)	Standart besiyeri içeriği RNA-5mg/100ml	Malaşit yeşili 0,025e/ 100m l
Lowenstei n-Jensen	Standart besiyeri içeriği	Malaşit yeşili 0,025g/100ml Sikloheksimid 400tng/ml, Linkomisin 2me/ml Nalidiksik asid 35mg/ml
Middlebrook 7H10	Standart besiyeri içeriği	Malaşit yeşili 0,0025g/100tnl Sikloheksimid 360mg/ml Linkomisin2mg/inl Nalidiksik asit 20mg/ml
Middlebrook 7H11 (Mitchison besiyeri)	Standart besiyeri içeriği	Karbenisılm 50mg/ml Amfoterisin B 10me/ml Pol imiksin B 200me/ml Trimetoprim laktat 20mg/ml

Et suyu içindeki Middlebrook 7H9 ve Dubos Tween albümini, mikobakteriyel stoğun alt kültürü ve ilaca duyarlılık testi için kullanılır. Bakteri sayısının düşük olduğu steril alanlarda alınan numunelerde bakteri çoğaltmak için de kullanılabilir (Uzun, 2003, s.285).

Bu besiyerlerindeki tüm kültürlerde organizmaların büyümesi için en az birkaç hafta gerektirir. ABD Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC), *M. tuberculosis* 'i klinik

örneklerden izole etmek ve tanımlamak için gereken sürenin 14 ila 21 güne sınırlandırılmasını önerir. Bu nedenle *Mycobacterium tuberculosis* 'in daha hızlı çoğalmasını ve erken saptanmasını sağlamak için hızlı kültür sistemleri geliştirilmiştir (Uzun, 2003, s.286).

BACTEC 460TB (Becton Dickinson, ABD): Yarı otomatik Bactec 460TB sistemi, uygulama izolasyonu, tanımlama ve ilaç duyarlılık testi için bir sistem olarak uzun yıllardır başarıyla kullanılan hızlı kültür sistemlerinden biridir. Cihaz, radyoaktif flaşı saymak için bir sintilasyon sayacı, bir aspirasyon iğnesi ve 60 kültür şişesi için bir ray sisteminden oluşur. Raylı sistem hareket ettikçe her şişe 80 saniyede bir aspirasyon iğnesinin altından geçer. Test şişesi aspirasyon iğnesinin hemen altındayken, iğne flakonun üstündeki kauçuk tıpa düşer. Şişenin tepesinden bir miktar gaz emilir ve sintilasyon sayacına beslenir. Cihaz ayrıca test alanındaki negatif basınçlı havayı filtreleyen bir elemana ve ek bir güvenlik kaynağı olarak ultraviyole ışık kaynağına sahiptir. Aspirasyon iğnesi, bir sonraki şişeye ihtiyaç duyulana kadar elektrikli ısıtma ile sterilize edilir (Koneman ve ark., 2006, s.1065).

BACTEC 12B sıvı kültür şişesi bu sürecin anahtarıdır. Şişe, ince lastik tıpa ile kapatılmış, 20 ml kapasiteli, dar boyunlu cam şişedir. Sığır serum albümini, kazein hidrolizatı, katalaz ve polioksietilen stearat içeren 4 ml Middlebrook 7H9 ortamına dayalıdır. Kontaminantların büyümesini engellemek için ortama az miktarda polimiksin B, amfoterisin B, nalidiksik asit, trimetoprim ve azlosilin (PANTA) karışımı eklenir. Besiyeri ayrıca büyüme deneyleri için 14C etiketli palmitik asit içerir (Koneman ve ark., 2006, s.1066).

BACTEC kullanılan klinik örneklerden alınan pozitif kültürlerin oranı, geleneksel katı besiyerlerine kıyasla artarken, pozitif kültürlerin saptanması için gereken süre azalır.

Bu sistemin dezavantajları, pahalı sarf malzemeleri, koloni morfolojisini gözlemlememe, karışık kültürleri tespit edememe ve radyoaktif atıkların uzaklaştırılmasındaki zorluktur. Bir sonraki aspirasyondan önce iğnenin yetersiz dezenfeksiyonu çapraz kontaminasyona neden olabilir (Uzun, 2003, s.288).

MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD): Bu sistemde kullanılan tüpler, altta Middlebrook 7H9 su ve silikon içeren oksijene duyarlı rutenyum metal kompleksi içerir. Klinik numunelerin kültürlenmesinden önce besiyerine OADC (oleik asit, sığır albümini, glukoz, katalaz) ve PANTA eklenmiştir. Daha sonra 0,5 ml klinik numune eklenmelidir. Besiyeri 37°C'de inkübe edilir. Numuneler, klinik numune implantasyonundan sonraki günden başlayarak günlük olarak okunur. Kullanılan ortam üremediğinde silikon tabakaya gönderilen ultraviyole ışık oksijen varlığından dolayı floresans yaymazken mikobakteri veya diğer mikroorganizmalar büyüdüğünde oksijen kullanımından dolayı oluşan floresans miktarı olarak değerlendirilir. Büyüme indeksi tam otomatik bir sistem olmasına rağmen düzensiz bulanıklık oluşumu, büyümeyi makroskopik olarak değerlendirmeyi mümkün kılmaktadır (Uzun, 2003, s.289).

MB/BacT Sistemi (Organon Teknika, İrlanda): Mikobakterilerin tespiti için geliştirilmiş otomatik bir sistemdir. MB/Bac T şişeleri, CO<sub>2</sub>, nitrojen ve oksijen atmosferine sahip, vakumla geliştirilmiş bir Middlebrook 7H9 ortamı içerir. Şişenin içeriği en yaygın mikobakteriler için uygun beslenme ve çevre koşullarını sağlar. Her ekimden önce PANTA ve özel büyüme faktörlerini içeren karışım eklenir. Besiyerinin dibinde büyümeyi değerlendirmek için CO<sub>2</sub> varlığında koyu yeşilden açık sarıya değişen bir kolorimetrik sensör vardır (Koneman ve ark., 2006, s.1070).

ESP II Kültür Sistemi (Trek Diagnostic Systems, ABD): Modifiye edilmiş Middlebrook 7H9, caiton, gliserol ve selüloz sünger, akciğer benzeri mikobakteriler için bir habitat görevi gören besiyeri şişelerinin bileşenleridir. Kültivasyondan önce, ortama

polimiksin B, vankomisin, nalidiksik asit ve amfoterisin B'den (PVNA) oluşan bir antibiyotik karışımı eklenir. Bilgisayar, her bir kültür şişesindeki mikroorganizmaların metabolik aktivitelerinden kaynaklanan gaz basıncındaki değişiklikleri devamlı olarak izler (Koneman ve ark., 2006, s.1071).

BACTEC 9000 MB (Becton Dickinson, ABD): Sistem, değiştirilmiş bir Middlebrook 7H9 orta MYCO/F kullanır. Ekimden önce ortama PANTA eklenmelidir. Büyüyen mikroorganizmalar tarafından oksijen tüketimi, ortam floresansındaki artışla belirlenir. BACTEC 9000 MB sisteminde floresan seviyeleri ve büyüme bilgisayar desteği ile izlenir (Griethuysen ve ark., 1996, s.2391).

Septi-Chek AFB (Becton Dickinson, ABD): Sistem bifazik bir sistemdir. Biri sıvı, diğeri katı olmak üzere dört ortam içerir. Broth, Middlebrook 7H9 idi ve katı ortam, Middlebrook 7H11, Lowenstein-Jensen ve çikolata agardır. Yetiştirme işleminden önce ortama glikoz, gliserol, oleik asit, piridoksal hidroklorür, katalaz, albümin ve PANTA içeren zenginleştirmeler eklenmiştir. Özel alet gerektirmez ve radyoaktif malzeme kullanmaz. Klinik örnekleri büyüttükten sonra, besiyeri ilk 24 saat ters çevrilip, bu süreden sonra dik durmasına izin verilmelidir. Yetiştirme işlemi sırasında, sıvı ortamı katı ortamla temas halinde tutmak için ortam hafifçe çalkalanmalıdır. Teşhis hassasiyeti geleneksel kültürden daha iyidir ve BACTEC cihazına yakın veya ona göre biraz daha iyidir. Üreme saptama süresi BACTEC'e göre biraz daha uzundur (Köksal, 2000).

#### **2.4.4.4. Moleküler Tanı Yöntemleri**

Günümüzde tüberkülozun rutin laboratuvar tanısında moleküler yöntemlerin kullanımı tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Günümüzde birçok merkez, TB'yi teşhis etmek için hala mikroskopi ve kültürün bir kombinasyonunu kullanmaktadır. Özellikle ilaca dirençli vakaların artmasıyla birlikte tedaviye bir an önce başlayabilmek ve tedaviyi mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirebilmek için duyarlılığı ve özgüllüğü

yüksek, hızlı etki gösteren, uygulaması basit ve düşük maliyetli laboratuvar yöntemlerinin benimsenmesi önemli bir gereklilik haline gelmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda geliştirilen moleküler yöntemler artık tüberküloz tanısında rutin olarak kullanılmaktadır (Albay 2009, s.153).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) uygulamalarında sıklıkla görülen bulaşma riskini ortadan kaldırmak, duyarlılık ve özgüllüğü artırmak için birçok yeni yöntem geliştirilmiştir. Bu amaçla, hasta örneklerinden *M. tuberculosis* 'in varlığını doğrudan incelemek için nükleik asit amplifikasyonuna dayalı bir sistem geliştirilmiştir. Kültürlerde üreyen mikobakterileri tür düzeyinde saptamak veya tüberküloz ilaç direnci ile ilişkili mutasyonları kısa sürede saptamak için geliştirilen DNA probu hibridizasyonuna dayalı ürünler, moleküler biyolojiyi bilgisayar teknolojisiyle birleştiren DNA dizileri, Analiz kitleri ve DNA mikroarray teknolojisi ürünleri bulunmaktadır (Özyurt, 2003, s.279).

#### **2.4.4.5. Tüberkülin Deri Testi**

Test, *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu ile ilişkili geç aşırı duyarlılık reaksiyonlarını ortaya çıkaran intradermal bir yöntemdir. Pozitif bir test sonucu, kişinin TB basili ile enfekte olduğunu gösterir, ancak TB hastalığının varlığını veya yokluğunu göstermez. Tüberkülin deri testinde antijen olarak *Mycobacterium tuberculosis* proteinleri kullanılmaktadır. Antik tüberkülin, kaynatılmış bir *Mycobacterium tuberculosis* kültüründen elde edilen bir ekstrattır. 1934'te Siebert, antik tüberkülinde basit bir protein kalıntısı elde etti ve buna PPD (saflaştırılmış protein türevi) adını verdi. PPD, günümüzde birçok yerde tüberkülin deri testi için tercih edilen preparattır. Standart solüsyon 0,1 ml'de 5 TU (tüberkülin ünitesi) PPD dozu içermektedir (Yüce ve Şener, 2008, s. 832).

Tüberkülin cilt testi genellikle nodüller için altın standart deri testidir. Mantoux testinde 5 TU PPD 0.1 ml solüsyonda ince bir iğne ile önkol derisine 6-10 mm çapında papüller oluşturacak şekilde enjekte edilmektedir. 48 ila 72 saat içinde oluşan endurasyonun çapı ölçülür. Tablo 2.5'te Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi Başkanlığı (T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi, 2003) tarafından yayınlanan “Türkiye Tüberküloz Kontrol Uygulaması”ndan alınan TDT değerlendirme kriterleri gösterilmektedir.

**Tablo 2.4.** TDT değerlendirme kriterleri

<b>BCG’li terde</b>	
0-5 mm	Negatif kabul edilir
6-14 mm	BCG’ye atfedilir
15 mm \e üzeri	Pozitif olarak kabul edilir, enfeksiyon olarak değerlendirilir
<b>BCG'sizlerde</b>	
0-5 mm	Negatif kabul edilir
6-9 mm	Şüpheli kabul edilir, 1 itafta sonra test tekrarlanır; yine 6-9 mm bulunursa negatif kabul edilir; 10 mm ve üzeri pozitif kabul edilir
10 mm üzeri	Pozitif kabul edilir
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir	

## 2.5. Duyarlılık Testleri

Antitüberküloz ilaç direnci sürveyansı, TB kontrol programlarının başarısını değerlendirmek için önemli bir yöntemdir. Duyarlılık sonuçları olmaksızın TB tedavisi, tedavi başarısızlığı riskini ve TB önleyici ilaçlara direnç gelişimini artırır. DSÖ, TB tedavi rejimlerinin etkinliğini izlemek için standart tedavi rejimlerine ek olarak ilaç duyarlılık testinin izlenmesini önermektedir. Özellikle tedavinin 3. ayında smear pozitif olan veya tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ve daha önce tüberküloz tedavisi görmüş hastalarda ilaç duyarlılık testi şiddetle tavsiye edilmektedir (Tansel 2003, 249).

### 2.5.1. Klasik Kültür Yöntemleri

1. Mutlak konsantrasyon yöntemi: Aşılama, yaklaşık  $2 \times 10^3$  -  $1 \times 10^4$  cfu/ml mikobakteri içeren antibiyotiksiz ve antibiyotikli ortamda yapılır. İlaçlı besiyerinde 20'den çok koloninin bulunması bakterinin o ilaca dirençli olduğunu gösterir. Bu hassasiyette bir kalibrasyon testi hazırlamak zor olduğu gibi hata oranını da arttırmaktadır (Tansel, 2003, s.250).
2. Direnç indeksi yöntemi: Tüm antitüberküloz ilaçlara duyarlı olduğu bilinen *M. Tuberculosis* H37Rv, terapötik besiyeri içeren tek sıra tüplere inoküle edilir. Bu yöntemde 105 cfu/ml'lik bir aşı kullanılır. Çeşitli dilüsyonlarda ilaç içeren ortamlarda gelişen bakteriler için ilaçların minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) belirlenebilir. MİK, *M. tuberculosis* H37Rv'nin MİK değerinden 8 kat veya daha fazlaysa, bir test suşunun bu ilaca dirençli olduğu kabul edilir. Bu yöntemin değerlendirilmesi zor ve hatalarla doludur (Tansel, 2003, s.250).
3. Oranlama Yöntemi: Yapılan çalışmalar sonucunda antitüberküloz ilaçlara dirençli mikobakterilerin yüzdesi %1 olarak kabul edilmiştir. %1 direnç indeksini belirlemek için kontrol ortamında kullanılan bakteri miktarı, tedavi ortamına göre 100 kat daha azdır. Muamele ortamında büyüyen kolonilerin sayısı, kontrol ortamındaki kolonilerin sayısı ile karşılaştırılır. İlaça dirençli basil yüzdesi hesaplanır ve test popülasyonunun yüzdesi olarak ifade edilir. Eklenen Lowenstein-Jensen ortamı, Middlebrook 7H10, pıhtılaşmadan önce bu test için kullanılabilir. İlaçsız bir kontrol ortamında 200-300 koloni oluşturan bir tohum numunesi bu yöntem için en uygundur. Bu dilüsyonlar, ilaçsız kontrol ortamına ve ilaçlı ortama aşılanır. İnoküle edilen tüpler inkübasyondan 3-4 hafta sonra sayılır. Test suşunun belirli bir antibiyotiğe

karşı %1 veya daha fazla direnci varsa, sonuç hassas kabul edilir. Bu yöntemi kullanarak, birinci ve ikinci basamak anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılığı test etmek mümkündür. Uzun yıllardır denenmiş ve uluslararası komiteler tarafından onaylanmış bir referans yöntemdir (Tansel, 2003, s.250).

### 2.5.2. Hızlı Duyarlılık Testleri

1. Radyometrik Kültür Sistemi (BACTEC 460TB)(BD): Middlebrook 7H9 suyu içeren şişelere aşılanan klinik numuneler,  $^{14}\text{CO}_2$  varlığı açısından periyodik olarak incelenir. Oluşan  $^{14}\text{CO}_2$  miktarı cihaz tarafından üreme indeksi (GI) olarak belirlenir. GI 500-800 arasında olduğunda duyarlılık testi yapılır. Duyarlılık testi, birinci ve ikinci seçenек antitüberküloz ilaçlarla yapılabilir. Test edilecek ilaçları içeren Middlebrook 7H9 ortamı, 0.1 ml büyüyen suş içeren şişeden inoküle edilir. Ekim diğer ortamlarda olduğu gibi ilaçsız ortamda yüzde bir oranında yapılır. Yüzde bir basil içeren kontrol şişesinin ve antibiyotik içeren diğer ortam şişelerinin günlük büyüme indeksi (GI) ölçülür. Dünya Sağlık Örgütü tarafından standart olarak önerilen bir sistemdir. Dezavantajları, aşırı günlük iş yükü ve radyoaktivite içeren aşırı atıktır. Geleneksel yöntemlerle ortalama 21 günde sonuç alınırken, bu sistemde 5-7 günde sonuç alınmaktadır (Tansel, 2003, s.251).
2. Floresan Kültür Sistemi (BACTEC MGIT 960)(BD): Alt kısmında Middlebrook 7H9 bulunan tüplere ekildikten sonra tüpün dibine gönderilen ultraviyole ışığın floresans vermesi ile üremenin saptandığı sistemdir. Rutenyum kompleksi içeren silikon bir tabaka ile kaplanmıştır. Tespit edilen floresans miktarı büyüme indeksi olarak kabul edilir ve kültür pozitifliği açısından değerlendirilir (Özakın, 2002). Duyarlılık testi için ilaçlı ve ilaçsız tüplere eşit miktarda bakteri ekilir ve bu tüplerdeki üreme karşılaştırılır.

Çoğaltma oranı ve algılama süresi BACTEC 460 ile aynıdır. Sürekli izleme ile 960 tüpün eş zamanlı izleyebildiği ve bilgisayar verisi sağladığı için iş yükü daha azdır. Bulaşma oranları yüksektir (Özakın, 2002, s.49).

### 3. Kolorimetrik Kültür Sistemi:

- a) MB/BacT/ALERT MB (Organon Teknika, İrlanda): Mikobakterilerin büyümesi, ortamdaki CO<sub>2</sub> seviyelerinin kolorimetrik ölçümü ile değerlendirilir. Bu tam otomatik işlem, radyoizotoplara dayalı değildir ve bilgisayar yardımı ile birlikte gelir. Duyarlılık testine de izin verir, ancak sonuçlar BACTEC 460'a göre daha uzun sürer. Ancak etambutole karşı daha az duyarlıdır (Tansel, 2003, s.250).
- b) Alamar Mavisi Oksidasyon-İndirgeme İndikatörü (Accumed, ABD): Alamar mavisi, bakteri üremesi sonucu pembeye dönen ve büyüme indikatörü olarak kullanılan oksidasyonu azaltan bir boyadır. Test edilecek antitüberküloz ilaçların iki katmanlı dilüsyonları da sıvı ortamda hazırlanır. Seyreltilmiş kültür süspansiyonları, seyreltilmiş ilacı içeren tüplere eklenir. Tüplerdeki nihai bakteri konsantrasyonu 6x10<sup>5</sup> cfu/ml'dir. Bu sırada üç ilaçsız kontrol tüpü inoküle edilir ve tüm tüpler 35°C'de inkübe edilir. Kontrol tüpleri 7-10-14. gün test edilir. Test için 0,02 ml Alamar blue solüsyonu ve 0,05 ml %5 Tween 20 ve Tween 80 bir kontrol tüpüne eklenir ve 50°C'de iki saat inkübe edilir. Süre sonunda tüpün rengi maviden pembeye dönerse tedavi medyumuna da aynı işlemler uygulanır. MİK, ilacın renk değişimini önleyen konsantrasyonudur. Bu yöntem kantitatifdir, radyometrik değildir ve yedi ila on gün içinde sonuçlanır. Sonuçlar orantı yöntemiyle %97 oranında uyumludur (Aktoprak, 2009).

4. Karbondioksit Oluşumunu Tespit Eden Sistem; ESP Culture System II (Accumed, ABD): Mikobakterilerin oluşturduğu gazları ve modifiye Middlebrook 7H9 besiyeri içeren şişelerde oluşan basıncı ölçerek büyümeyi değerlendiren tam otomatik bilgisayar destekli bir sistemdir. Duyarlılık testi için antibiyotik içeren flakon ve kontrol flakonunu için aynı oran geçerlidir. Şişeler sahaya yerleştirilir ve büyüme açısından düzenli olarak değerlendirilir. Kontrol şişesindeki pozitif sinyal için algılama süresini hesaplanır. İlaç içeren flakon, kontrol flakonunda pozitif gözlemlendikten sonra en az üç gün daha gözlenir. İlaçla dolu flakonlarda üreme yoksa veya ilaçla dolu flakonlarda kontrol flakonlarına göre 3 gün daha uzun süre tespit edildiyse izolatlar duyarlı kabul edilir. Dozlanmış flakonlardaki tespit süresi, kontrol flakonlarındaki tespit süresinden 3 günden daha az farklılık gösteriyorsa izolatlar dirençli olarak kabul edilir (Tansel, 2003, s.251).
5. E Testi: Birincil antitüberküloz ilaçlar için MİK değerlerinin belirlenmesinde kullanılan basit bir yöntemdir. Açık bir sistem olduğu için uygularken ve okurken dikkatli olunmalıdır (Tansel, 2003, s.251).

### **2.5.3. Bakteri Varlığına Dayanan Yöntemler**

1. Lusiferaz Taşıyıcı Faj Yöntemi (LRP): Yöntem, ateşböceği lusiferaz genini taşıyan mikobakteriyofajı yazdırır. Bu faj sayesinde büyük miktarda lusiferaz üretilir. Kültür ortamına lusiferazın substratı olan lusiferin eklendiğinde, lusiferin enzimi oksilusiferine dönüşür ve ışık üretir. Üretilen ışık miktarı, ortamdaki canlı mikobakteri özelliklerine bağlıdır (Aktoprak, 2009).
2. Biyoluminesans Yöntemi: Dozlama tüpüne 0,5'e ayarlanan solüsyon ilave edilmelidir. İlaçsız kontrol tüpleri kullanılarak 35°C'de 10 gün inkübe edilmelidir. Bu süre sonunda kültürden alınan bir miktar sıvı 0,1 µL TRIS

tamponu ve EDTA içeren cam tüplerde 5 dakika kaynatılır, servise ayrılır ve odadaki ürünler soğumaya bırakılır. Soğutulduktan sonra ATP'den üretilen maddeler eklenir ve bir fotometre ile kontrol edilir. Üretilen ışık miktarı hücreler ATP ile doğru orantılıdır. Ortamda ne kadar çok bakteri varsa ışık üretimi o kadar yüksek olur. Hassas türlere sahip tüpler ışık üretmez. ATP kısımlarının kontrole göre %40 veya daha az olması ilacın görünümünü göstermektedir (Aktoprak, 2009).

3. Akış Sitometrisi Yöntemi: Akış sitometrisi, sıvı bir kalıntının içinden geçen hücrelerin veya geometrik yapıların sensörler kullanılarak boyutunu ve kimyasal özelliklerini ölçebilen bir yöntemdir. Bu yöntemde, floresein diasetatın (FDA) *M. tuberculosis* tarafından hidrolizi sonucu oluşan floresan basillerin akım sitometrik analiz ile saptanması önemlidir. Midlebrook 7H9 ortamına sahip mikobakteriler, çeşitli işlevlerde koruyucu olarak eklenir. Kontrol için antibiyotik sınırlamaları kullanılır. 24 ila 48 saat inkübasyondan sonra ortama FDA eklenir. FDA'nın mikobakteriyel hidrolizinden gelen akış, akış sitometrisi ile belirlenir. Antibiyotiğe duyarlı mikobakteriler FDA'yı daha az oranda hidrolize eder (Aktoprak, 2009).

#### 2.5.4. Genotipik Yöntemler

*Mycobacterium tuberculosis* yavaş büyüyen bir mikroorganizma olduğundan, geleneksel kültür ortamlarında güvenlik testi yöntemleri zaman alıcıdır. Moleküler tanı yöntemleri, ilacın önlenmesinden sorumlu mutasyonun gerçekleştirilmesine ve ilacın ölümcüllüğünün hızlı bir şekilde belirlenmesine olanak sağlar. Rutin kullanım için, RIF için *rpoB* ve INH gen mutasyonları için *kat* G için kitler mevcuttur (Genotip MTBDR; Hain Lifescience, Almanya). Pirazinamidin keşfi devam etmektedir (Saniç, 2007, s.81).

Rifampisine dirençli izolatların yaklaşık %90'ı INH'ye de dirençlidir. RIF direncinin INH direncinin de bir göstergesi olduğu söylenebilir. Bu nedenle, RIF direncini tespit etmek için genellikle pratik araçlar ve teknikler kullanılmaktadır (Saniç, 2007, s.82).

İlaç kısıtlamasını belirlemeye yönelik talimat yöntemlerinin çoğu 3 adımı içerir:

1. DNA ekstraksiyonu. Mekanik parçalama ve kaynatma gibi basit teknikler bile genomik DNA elde etmek için yeterlidir.
2. Hedef DNA'nın amplifikasyonu. PCR genellikle bu amaçla kullanılır.
3. Mutasyon sonucu. Uygun primer ile amplifiye edilmiş hedef DNA'daki mutasyonlar, aşağıdaki birkaç yöntemden biri ile saptanır.

DNA dizi analizi: Bu, mutasyonları tespit etmek için en doğrudan ve güvenilir yöntemdir. Şu anda, DNA dizilimi için Sanger zincir sonlandırmasına dayalı dideoksinükleotid yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem manuel ve otomatik sistemler için uygundur (Çavuşoğlu, 2003, s.369).

Line Probe Assay (Katı Faz Hibridizasyonu): Linear Probe Assay (LIPA), RIF direncinin hızlı bir şekilde sınıflandırılması için geliştirilmiş bir kitledir. Yöntem, ters hibridizasyona gitmektir. LIPA yönteminde RIF direncinden sorumlu rpoB geninin biotin işaretli PCR ürünleri, bir nitroselüloz şerit üzerine hibritlenir ve vücut 10 farklı spesifik prob ile denatüre edilir. Ortaya çıkan melezler, streptavidin ve alkalın fosfataz konjuge kromojen substratı izlenerek tespit edilir (Özyurt, 2003, s.224).

RNA/RNA Uyumsuzluk Analizi: Yöntem, RNA'nın RNaseA enziminin yıkıcı etkisine karşı dayanıklı olması esasına dayanır. Beş Yöntem adımlardan oluşur. İlk adım, test süşunun hedef DNA'sının ve RNA polimeraz enzimi için promotör dizileri dahil olmak üzere spesifik primerler kullanılarak hassas bir referans süşun PCR amplifikasyonudur. İşlem daha sonra RNA polimeraz ile transkripsiyon, hibridizasyon,

RNaseA ile RNA/RNA uyumsuzluk dupleksinin belgelenmesi ve son olarak agaroz jel elektroforezi ile tamamlanır. Elektroforez sırasında dirençli izolatlarda 3 bantlı bir desen saptanır (Çavuşoğlu, 2003, s.370).

PCR-SSCP (Tek Sarmal Konformasyon Polimorfizmi): Yöntem, yüksek rezolüsyonlu, denatüre olmayan poliakrilamid jelde mutant ve doğal tip tek sarmallı DNA'nın farklı hareketlilik göstermesi temeline dayanır. Farklı nükleotit dizilerine sahip tek sarmallı DNA fragmanlarının katlanması, farklı noktalarda gerçekleşir. Katlanma yerlerinin değiştirilmesi, tek sarmallı DNA'nın üçüncül yapı değişikliklerini ve jel üzerindeki hareketliliğini etkiler. Doğal ve mutant suşlar farklı aktiviteler göstermektedir (Çavuşoğlu, 2003, s.371).

Real-Time PCR: Bu yöntemde PCR ürünleri boruya özgü probalar veya boyalar (Sybergreen, etidyum bromür vb.) kullanılarak çift sarmallı DNA'ya tespit edilir. Gerçek zamanlı PCR ile üretilen ampliconların T<sub>m</sub> (füzyon ısı) değerleri belirlenerek spesifik mutasyonlar tespit edilebilmektedir. Gerçek zamanlı PCR'de saptama, merkezi optik kısım kullanılarak yayılan radyasyonun okunmasından oluşur. Ölçülen floresan, PCR sırasında artan PCR ürününün nem içeriği ile değişkendir. Döngüler sırasında raportör boya yaydığı floresan sistemi ile gerçekleştirilmekte, bilgisayar ortamında yürütülmesi ve süresi belirlenmektedir. Yapılan çalışmalarda Real-time PCR ile aynı reaksiyon tüpünde RIF ve INH direncinden sorumlu rpoB ve katG mutasyonlarının başarıyla saptandığı bildirilmektedir (Çavuşoğlu, 2003, s.372).

DNA Mikroarray: Son yıllarda, küçük bir alanda çok sayıda oligonükleotit probu içeren mikrodiziler kullanılarak tek bir hibridizasyon adımında farklı DNA dizilerinin çalışılmasına izin veren çip teknolojilerini bünyesinde barındırmaktadır. Yöntem, PCR ile elde edilen flüoresan etiketli ampliconların, birçok farklı oligonükleotit probu içeren bir alana uygun proba hibridize olduğu gerçeğine dayanmaktadır. Bağlı ampliconların

yaydığı flüoresan sinyaller daha sonra bir optik tarayıcı tarafından algılanır ve bir bilgisayar ortamında değerlendirilir. RIF'ye dirençli *M. tuberculosis* suşları ile yapılan DNA mikroarray çalışmaları, DNA sekans analizi ile sonuç vermiştir. Farklı ilaç dirençlerinin ortak sonucu için uygun problemleri içeren çipler geliştirilmektedir (Çavuşoğlu, 2003, s.373).

## **2.6. Antitüberküloz İlaçların Etki ve Direnç Mekanizmaları**

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar birinci basamak ve ikinci basamak kategorilerine ayrılmaktadır (Kurtaran ve Aysan 2009, s.37).

Birinci basamak ilaçlar; INH, RIF, PZA ve EMB'den oluşur. Bu organizmaların EMB dışında bakterisidal özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Ancak diğer antimikrobialerde olduğu gibi bu maddelerin de bakteriyostatik ve bakterisidal olarak değerlendirilmesi uygun görülmemektedir. Çünkü farklı klinik aktivite, bakteriyostatik ve bakterisidal etkiden alınan doz birlikte kullanılan diğer ilaçlara ve in vivo aktiviteye bağlı olarak değişebilmektedir. Bu ilaçlar düşük etkiye sahiptir ve kullanımda çok iyi çalışır. Tüberküloz tedavisi basil duyarlı olduğu sürece bu ilaçlardan oluşan bir rejim ile takip edilmelidir (Kurtaran ve Aysan 2009, s.38).

İkinci basamak ilaçlar; Kapreomisin, kanamisin, etiyonamid, p-aminosalisilik asit, ofloksasin, siprofloksasin, sikloserin ve streptomisin içerir. Bu ilaç grubu, ilk seçeneğe göre daha az etkili, daha toksik ve daha az tolere edilir. İkinci basamak ilaçlar genellikle birinci basamak ilaçlara tavsiyelerde veya toksik etkilerde kullanılmaktadır (Kurtaran ve Aysan, 2009, s.39).

Diğer ilaçlar; bahsedilenlerin yanı sıra kinolonlar, amikasin, rifabutin, klofazimin ve beta-laktam-beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, imipenem, proklorperazin, metronidazol ve linezolid tüberküloz tedavisinde kullanılan maddelerdir (Jassal ve Bishai, 2009, s.19).

### 2.6.1. Rifampisin

Uzun süreli RIF tedavisi sonucu gelişen rifampisin direnci (RR), TB kontrolünde önemli bir sorun haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre 2019'da yaklaşık yarım milyon kişi RIF dirençli TB olarak bulunmuştur (WHO G. Global tuberculosis report 2020). RIF direnci ile ilgili mekanizma hala tam olarak açık değildir. RIF direnci ile ilgili mutasyonlar çoğunlukla rpoB geninde yer alan rifampin direncini belirleyen bölgesinde (RRDR) meydana gelir (Schön T, 2017, Sayfa 23). rpoB genindeki mutasyonlar, ilk olarak *Escherichia coli*'de keşfedilen RR'nin birincil mekanizmasıdır (Ovchinnikov YA, 1981, Sayfa 184). Gendeki mutasyonlar,  $\beta$  alt biriminde yapısal değişikliklere neden olup RIF'in RNAP'ın  $\beta$  alt birimine bağlanmasını zorlaştırarak veya tamamen engel olarak RIF direncine neden olmaktadır (Unissa AN,2016, Sayfa 67). Çalışmalar, RR-TB izolatlarının yaklaşık % 90-100'ünün rpoB mutasyonlarından kaynaklandığını göstermiştir (Dookie N, 2018, sayfa 73). RR mutasyonlarının çoğu, rpoB'nin 81bp RRDR'sinde yoğunluktadır ve S531L, H526Y, H526D ve D516V en yaygın görülen mutasyonlardır ( Nguyen QH, 2018, Sayfa 11). Bazı araştırmalar, bu mutasyonların oranının, farklı genetik geçmişe sahip farklı *M. tuberculosis* suşlarında değişiklik gösterdiğini bulmuştur; örneğin, S531L Almanya'da esas olarak soy 2'de (Pekin genotipi) bulunur (Hillemann D,2005, Sayfa 49), D516V ise Rusya'da soy 4'te daha yüksek bir orana sahiptir. (Lipin MY, 2007, Sayfa 13.)

### 2.6.2. İsoniazid

INH, katalaz-peroksidaz ile aktive edilen bir ön ilaçtır. Çoğalan bakteriler üzerinde bakterisit etkisi vardır. Verem Savaş Daire Başkanlığı'nın 2011 yılı raporuna göre isoniazidde primer direnç oranı %10,2, Türkiye'de sekonder direnç oranı ise %30,5'tir (Bozkurt ve ark., 2011).

MTBK suşları bu ilaca spontan olarak yüksek oranda dirençlidir. Etkisini mikobakteri duvarının önemli bileşenleri olan mikobakteriyel asitlerin sentezini inhibe ederek gösterir. INH, MTBK suşu tarafından alındıktan sonra, mikobakteriyel katalaz-peroksidaz tarafından aktif bir ara maddeye oksitlenir. INH'nin aktif metaboliti, mikolik asit sentezinde yer alan ve *inhA* geni tarafından kodlanan bir enzim olan enoil taşıyıcı protein redüktazı (enoil-ACP redüktaz) inhibe eder. Böylece hücre duvarı sentezi için önemli olan mikolat üretimindeki yağ asidi uzaması engellenir.

### 2.6.3.Pirazinamid

PZA, bir niasinamidin sentetik bir analogudur. CLSI, klinik örneklerden izole edilen her MTBC suşunun PZA duyarlılığının incelenmesini önerir. PZA bir fungusittir. Güçlü tüberkülin etkisi vardır. Bu etkisini proliferatif ve semi-dormant mikobakterilerde gösterir. Monositler ve makrofajlarda yavaş büyüyen mikobakterilere karşı en güçlü tüberküloziddir. Mikobakterilere karşı kazeöz lezyonlarda RIF kadar, INH'den daha etkilidir (Çilli, 2003, s.163).

PZA, tüberküloz tedavisinin süresinin kısaltılmasında çok önemli rol oynar; Bunun nedeni, PZA'nın diğer tüberküloz ilaçlarının yapamadığı asidik ortamlarda yarı uykuda olan basil popülasyonlarını öldürmesidir. PZA'nın aktivitesi için neden asidik bir ortamın gerekli olduğu açık değildir. Tüberkülozidin etki mekanizması belirsizdir. Günümüzde tedavi rejimlerinde INH ve RIF'e ek olarak birinci basamak ilaç olarak kullanılmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü 10 ila 16 saattir (Çilli, 2003, s.164).

Türkiye'de tek başına pirazinamide primer direnç oranı yüzde 3, sekonder direnç oranı ise yüzde 13'tür (Bozkurt ve ark., 2011). MTBK suşu tarafından üretilen pirazinamid enzimi, pirazinamidi pirazinoik asit adı verilen aktif formuna dönüştürür. PZA'ya dirençli suşlar, pirazik aside duyarlıdır ancak pirazik asidin farmakokinetik özelliklerinden dolayı in vivo olarak etkisizdir. Pirazinamid enzimini kodlayan *pncA*

genindeki mutasyonların, pirazinamide karşı yüzde 70 ila yüzde 100 dirençle ilişkili olduğu bulunmuştur. Direnç enziminin işlev bozukluğu nedeniyle *pncA* geninin birçok bölgesinde mutasyonlar görülebilmektedir (Çilli, 2003, s.165).

#### **2.6.4.Etambutol**

Sentetik olarak elde edilen bakteriyostatik etkili bir ilaçtır. Etkinliği INH ve RİF'e göre düşük olup, ilaca karşı daha düşük düzeyde direnç gelişir. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, EMB'nin arabinozil transferaz enzimini inhibe ederek, arabinogalaktan ve lipoarabinomannanın hücre duvarına taşınmasını engellediği bilinmektedir. Çoğalma dönemindeki bakteriler üzerine etkilidir. Yan etkileri oldukça azdır. Nadiren, retrobulber nörit, hiperürisemi ve gut artriti yapabilir (Ramaswamy ve Musser, 1998, s.4).

#### **2.6.5.Streptomisin**

STR, bakterisidal bir aminoglikoziddir. direncinden, ribozomal protein S12'yi kodlayan *rpsL* gene11 (yüzde 60) ve 16S rRNA'yı kodlayan *rrs* genindeki (<%10) mutasyonlar sorumludur. En yaygın olanı *rpsL* genindeki Lys 43 Arg mutasyonlarıdır ve Lys 43 Thr mutasyonları daha az yaygındır (Ramaswamy ve Musser, 1998, s.5). Lys 88 Arg veya Lys 88 Gln mutasyonları da bu gende görülebilmektedir. Bu gendeki mutasyonların, daha yüksek MIC STR yetkilerinden sorumlu olduğu bulunmuştur. Ek STR direncine neden olan mutasyonlar, *rrs* geninin 530 döngüsünde ve 915 bölgesinde bulunur. Seven (Ramaswamy ve Musser, 1998, s.6), STR'nin düşük MIC sonuçlarına direncinin, hücre içine ilaç girişinin sonuçlarına neden olan hücre zarındaki değişikliklerden kaynaklanabileceğini ileri sürmektedir.

#### **2.6.6. Kanamisin, Amikasin, Kapreomisin**

Kanamisin, amikasin ve kapreomisin, protein sentezini inhibe ederek etki gösteren aminoglikozidlerdir. STR ile kanamisin veya amikasin arasında çapraz direnç yoktur,

ancak kanamisin ve kapreomisin arasında çapraz direnç farklılık gösterir. Kanamisin ve amikasinine karşı yüksek MİK direncinden *rrs* genindeki 1400 G nükleotid değişikliğinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (Ramaswamy ve Musser, 1998, s.7).

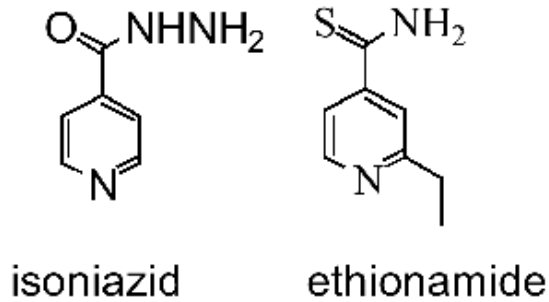
### 2.6.7. Florokinolonlar

Florokinolonların bakterilerdeki hedefi DNA girazdır (Topoizomeraz II). Bu enzim, kromozomal çift sarmallı bakteri DNA'sını, tersinir bölünme ve rekombinasyon fonksiyonları ile negatif bir bükülme yoluyla hücelere birleştirir (Ramaswamy ve Musser, 1998, s.8). DNA giraz, *gyrA* geni tarafından kodlanan iki A alt biriminden ve *gyrB* geni tarafından kodlanan iki B alt biriminden oluşur. MTK'nın *gyrA* geninin küçük bir bölgesindeki mutasyonların, yüksek MİK kinolon direncinden (>%90) sorumlu olduğu bulunmuştur. Düşük MİK direncine neden olma potansiyellerine rağmen, *gyrB* genindeki mutasyonlar nadirdir ve her zaman ortaya çıkmayabilir.

### 2.6.8. Rifabutin

Rifampisin, rifamisin türevleridir; birincisi yarı sentetiktir ve ikincisi bir spiroperidil türevidir. Kimyasal kısımlarına rağmen ikisi de aynı etkiyi gösterir. İki ilaç arasında yüksek düzeyde çapraz dirence sahiptir. Rifabutin özellikle HIV'li hastalar için faydalıdır (Churchyard ve ark., 2007, s.52).

### 2.6.9. Ethionamid



Şekil 2.4. İsoniazid ve ethionamidin moleküler yapıları

Bir izoniazid analođu olan etionamid Quémard ve ark., 1992, s.1316), MTK'da mikolik asit biyosentezini inhibe eder. *InhA* gen mutasyonları, etiyonamid direncinin birincil nedenidir (Ramaswamy ve Musser, 1998, s.5).



### 3. METERYAL VE METOT

Bu alışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Giriřimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 25.11.2021 tarih ve 08/34 sayılı kararla alınan onay ve ile gerçekleştirildi

Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 2017-2021 yılları arasında klinik örneklerden izole edilen mikobakteri tüberküloz kompleks suşlarında rifampin inhibisyonunu belirlemek için 1461'i akciğer hastalıkları, 1886'sı akciğer dışı hastalıklar olmak üzere toplam 3347 örnek çalışmaya dahil edildi.

P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuç olarak kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizleri spss (ver. 26, usa) yazılımı kullanılarak yapıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda, Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 2017-2021 yılları arasında klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarında rifampin direncinin yıllara göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 3.347 örneğin 1461'i (%43,7) Göğüs Hastalıkları Kliniğinden diğer kalan %56,3 kısım Göğüs Hastalıkları Kliniği dışında olan örneklerden oluşmaktadır. Bunlar ise, 132'si (% 3,9) Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği (Cildiye), 18'si (% 0,5) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği, 27'si (% 0,8) Kulak Burun Boğaz Polikliniği, 24'ü (% 0,7) Genel Cerrahi Polikliniği, 12'si (% 0,4) Kardiyoloji Kliniği, 57'si (% 1,7) Acil Servis Polikliniği, 3'ü (% 0,1) Çocuk Kliniği (Genel Pediatri), 66'sı (% 2,0) Anestezi Ve Reanimasyon Kliniği, 962'si (% 28,7) Göğüs Hastalıkları Polikliniği, 186'sı (% 5,6) Dahiliye Kliniği Genel, 174'ü (% 5,2) Dahiliye Kliniği (Hematoloji), 24'ü (% 0,7) Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, 96'sı (% 2,9) Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 21'i (% 0,6) Göz Hastalıkları Kliniği, 84'ü (% 2,5) Kemik İliği Transplantasyonu örnekleridir.

**Tablo 4.1.** Çalışmaya dâhil edilen örneklerin birimlere göre dağılımları.

Birim	N	%
Göğüs Hastalıkları Kliniği	1461	43.7
Deri Ve Zührevi Hastalıklar Kliniği (Cildiye)	132	3.9
Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Polikliniği	18	0.5
Kulak Burun Boğaz Polikliniği	27	0.8
Genel Cerrahi Polikliniği	24	0.7
Kardiyoloji Kliniği	12	0.4
Acil Servis Polikliniği	57	1.7
Çocuk Kliniği (Genel Pediatri)	3	0.1
Anestezi Ve Reanimasyon Kliniği	66	2.0
Göğüs Hastalıkları Polikliniği	962	28.7

**Tablo 4.1.** (Devamı)

<b>Birim</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Dahiliye Kliniği Genel	186	5.6
Dahiliye Kliniği (Hematoloji)	174	5.2
Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği	24	0.7
Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği	96	2.9
Göz Hastalıkları Kliniği	21	0.6
Kemik İliği Transplantasyonu	84	2.5
<b>Total</b>	<b>3347</b>	<b>100.0</b>

Çalışmamızda 2017-2021 yılları arasında klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarında rifampin direncinin değerlendirmek için çalışmaya dâhil edilen 3.347 örnekten, 1115'inin (% 33.3) rifamycin dirençliliği, 1116'sının (% 33.3) MTB/RIF dirençliliği, 1116'sının (% 33.3) MTB PCR olduğu görülmüştür

**Tablo 4.2.** Çalışmaya dâhil edilen örneklerin parametreye göre dağılımları.

<b>Parametre</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Rifampin Dirençliliği</b>	1115	33.3
<b>MTB/RIF Dirençliliği</b>	1116	33.3
<b>MTB Pcr</b>	1116	33.3
<b>Total</b>	<b>3347</b>	<b>100.0</b>

Çalışmamızda 2017-2021 yılları arasında klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarında rifampin direncinin değerlendirmek için çalışmaya dâhil edilen 3.347 örnekten 2997'si (% 89,5) Negatif kalan %10,5 kısım Negatif dışında olan örneklerden oluşmaktadır. Bunlar ise, 150'si (% 4,5) Pozitif, 14'ü (%0,4) Zayıf, 81'i (% 2,4) Duyarlı, 13'ü (% 0,4) Orta Derecede Duyarlı , 26'sı (% 0,8)

Düşük 3'ü (% 0,1) Çok Duyarlı 5'i (% 0,1) Dirençli, 3'ü (% 0,1) Uygunsuz Numune, 48'i (% 1,4) Kit Yok, 1'i (% 0,0) Yüksek Derece Pozitif, 6'sı (% 0,2) Yüksek Derece Duyarlı olduğu görülmüştür.

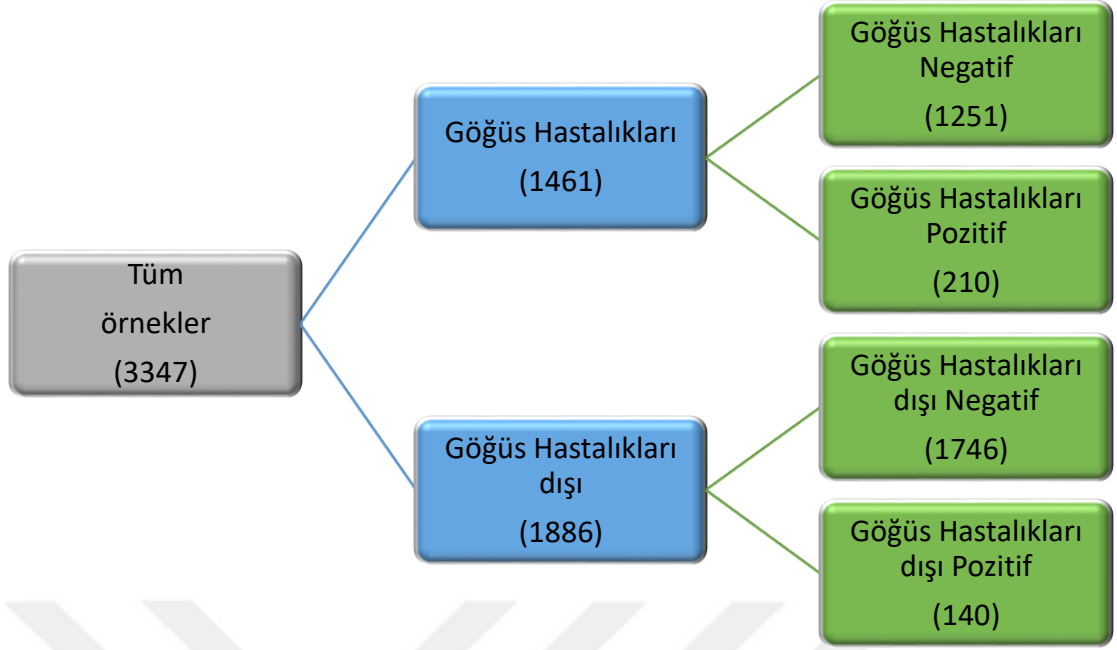
**Tablo 4.3.** Çalışmaya dâhil edilen örneklerin cinsiyete göre dağılımları.

Cinsiyet	N	%
<b>Kadın</b>	1214	36.3
<b>Erkek</b>	2133	63.7
<b>Total</b>	3347	100.0

Çalışmamızda 2017-2021 yılları arasında klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarında rifampin direncinin değerlendirmek için çalışmaya dâhil edilen 3.347 örnekten, 1214'ü (% 36,3) Kadın, 2133'ü (% 63,7) Erkek'lerden oluşmaktadır.

**Tablo 4.4.** Çalışmaya dâhil edilen örneklerin sonuçlarına göre dağılımları.

Sonuç	N	%
<b>Negatif</b>	2997	89.5
<b>Pozitif</b>	150	4.5
<b>Zayıf</b>	14	0.4
<b>Duyarlı</b>	81	2.4
<b>Orta Derecede Duyarlı</b>	13	0.4
<b>Düşük Duyarlı</b>	26	0.8
<b>Çok Duyarlı</b>	3	0.1
<b>Dirençli</b>	5	0.1
<b>Uygunsuz Numune</b>	3	0.1
<b>Kit Yok</b>	48	1.4
<b>Yüksek Derecede Duyarlı</b>	6	0.2
<b>Yüksek Derece Pozitif</b>	1	0.0
<b>Toplam</b>	3347	100.0



**Şekil 4.1.** Çalışmaya dâhil edilen 3.347 örnekten en çok gözlemlenen göğüs hastalıkları ve bu birim dışında olan pozitif (duyarlı) ve negatif (duyarlı olmayan) RIF değerleri.

**Tablo 4.5.** Çalışmaya dâhil edilen MTB/RIF verileri parametre ve sonuçlara göre test sonuçları.

	Sonuç												
	Negatif	Pozitif	Zayıf	Duyarlı	Orta Derecede Duyarlı	Düşük Derecede Duyarlı	Çok Duyarlı	Dirençli	Uygunsuz Numune	Kit Yok	Yüksek Derecede Duyarlı	Yüksek Derece Pozitif	
<b>Parametre</b>													
Rifampin dirençliliği	1006	0	0	81	6	0	0	5	1	16	0	0	
MTB/RIF dirençliliği	999	100	0	0	0	0	0	0	1	16	0	0	
MTB PCR	992	50	14	0	7	26	3	0	1	16	6	1	
<b>Toplam</b>	<b>2997</b>	<b>150</b>	<b>14</b>	<b>81</b>	<b>13</b>	<b>26</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>48</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	

Çalışmamızda 2017-2021 yılları arasında klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarında rifampin direncinin değerlendirmek için çalışmaya dâhil edilen 3.347 örnekten rifampin dirençliliği sonuçlarında 1006'sı Negatif, 81'i Duyarlı, 6'sı Orta derecede duyarlı, 5'i Dirençli, 1'i Uygunsuz numune ve 16'sında Kit olmadığı görülmüş, MTB/RIF dirençliliğinde saptanan değerler 999'u Negatif, 100'ü Pozitif, 1'i Uygunsuz numune, 16'sı Kit olmadığı görülmüştür. MTB PCR dirençliliğinde saptanan değerler 992'si Negatif, 50'si Pozitif, 14'ü Zayıf, 7'si Orta derecede duyarlı, 26'sı Düşük derecede duyarlı, 3'ü Çok duyarlı, 1'i Uygunsuz numune, 16'sı Kit yok, 6'ü Yüksek derecede duyarlı ve 1'i Yüksek derece pozitif sonuçları olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.6.** Çalışmaya dâhil edilen MTB/RIF testi, kruskal wallis h testi sonuçları.

Parametre Adı	N	Mean Rank	Kruskal-Wallis H	Df	p	
Sonuç	Rifamycin Dirençliliği	1115	1667.84	0.993	2	0.609
	MTB/RIF Dirençliliği	1116	1667.66			
	MTB PCR	1116	1686.50			
	Total	3347				

Rifamycin Dirençliliği; MTB/RIF Dirençliliği; MTB PCR verileri Normal dağılmadığından Kruskal Wallis H testi sonuçları belirtilmiştir. (Elde edilen test sonucu, Sig (p) = 0.609, p<0.001)

Tüm örneklerde ve göğüs hastalıkları ile göğüs hastalıkları dışı örneklerde Rifampin dirençliliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p<0.001).

**Tablo 4.7.** Çalışmaya dâhil edilen MTB/RIF verileri cinsiyete göre test sonuçları.

Parametre	Cinsiyet	
	Kadın	Erkek
Rifampin dirençliliği	404	711
MTB/RIF dirençliliği	405	711
MTB PCR	405	711
total	1214	2133

Rifampin dirençliliğinde saptanan değerlerde parametrelere göre cinsiyet dağılımları 404 kadınlarda ve 711 Erkeklerde olduğu görülmüştür. MTB/RIF dirençliliğinde saptanan değerler de parametrelere göre cinsiyet dağılımlarında 405 kadın ve 711 Erkek'de olduğu görülmüştür. MTB PCR dirençliliğinde saptanan değerler de parametrelere göre cinsiyet dağılımlarında ise 405 kadın ve 711 Erkek'de olduğu görülmüştür ve bu değerler toplam 1214 kadın ve 2133 erkek hastadan elde edilmiştir.

**Tablo 4.8.** Çalışmaya dâhil edilen MTB/RIF testi, cinsiyete göre kruskal-wallis H testi sonuçları.

Parametre Adı	N	Mean Rank	Kruskal-Wallis H	df	p	
Cinsiyet	Rifamycin Dirençliliği	1115	1674,64	0,001	2	0,999
	MTB/RIF Dirençliliği	1116	1673,68			
	MTB PCR	1116	1673,68			
Total	3347					

Rifamycin Dirençliliği; MTB/RIF Dirençliliği; MTB PCR verileri Normal dağılmadığından Kruskal Wallis H testi sonuçları belirtilmiştir. (Elde edilen test sonucu, Sig (p) = 0.999, p<0.001)

Kruskal-wallis H testi sonuçlarında cinsiyete göre Rifampin dirençliliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p<0.001).

**Tablo 4.9.** Çalışmaya dâhil edilen MTK/RIF duyarlılık sonuçları (n).

	MTK / RIF		Toplam
	RIF dirençli	RIF duyarlı	
Rif Direnci Saptanan	5	81	86
Rif Direnci Saptanmayan	1006	0	1006
Toplam	1011	81	1092

Çalışmaya dâhil edilen MTK/RIF örneklere göre, RIF direnci olan 5 (% 0,45), RIF duyarlı olan 81 (% 7.41) ve toplam 86 (% 7,88) tane dirençli ve duyarlı olduğu saptanmıştır. Rif Direnci Saptanmayan örneklerden RIF direnci 1006 (% 92,12), RIF duyarlı olmayan 0 (% 0) ve toplam 1006 (% 92,12) tane direnç saptanmayan ve duyarlı görülmeyen örnek olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.10.** Çalışmaya dâhil edilen MTK/RIF duyarlılık testi, Kruskal Wallis H testi Sonuçları.

<b>MTK / RIF</b>					
	<b>RIF dirençli</b>	<b>RIF duyarlı</b>	<b>Toplam</b>	<b>Df</b>	<b>p</b>
<b>Rif Direnci Saptanan</b>	5	81	86		
<b>Rif Direnci Saptanmayan</b>	1006	0	1006	2	0.013
<b>Toplam</b>	1011	81	1092		

Rif Direnci Saptanan; Rif Direnci Saptanmayan MTK RIF verileri Normal dağıldığından Kruskal Wallis H testi sonuçları belirtilmiştir. (Elde edilen test sonucu, Sig (p) = 0.13, p<0.001)

1092 dirençli ve duyarlı örneklerden Rif Direnci Saptanmayan 1006 (% 92.12) ile Rifampin dirençliliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

## 5. TARTIŞMA

Dünyadaki hastaların yaklaşık yüzde 80'i 22 farklı ülkede yaşıyor. Dünya Sağlık Örgütü'nün “vaka yükü yüksek ülkeler” şeklinde tanımladığı ülkeler şöyle: Hindistan, Çin, Endonezya, Nijerya, Bangladeş, Pakistan, Etiyopya, Güney Afrika, Filipinler, Kenya, Kongo, Rusya Federasyonu, Vietnam, Tanzanya, Brezilya, Uganda, Tayland, Mozambik, Zimbabve, Myanmar, Afganistan ve Kamboçya.

1997 yılından bu yana Dünya Sağlık Örgütü her yıl tüberkülozla mücadele raporu yayınlamaktadır. Raporun temel amacı, TB salgınının kapsamlı ve güncel bir değerlendirmesi ve küresel, bölgesel ve ulusal düzeylerde TB'nin tedavi ve kontrolünde kaydedilen ilerlemedir. 2010 raporuna bağlı 2009 senesinde dünya çapında yeni vaka sayısının 9,4 milyon olduğu öngörü ediliyor. 2007 senesinde bu rakam 9.27 milyondur. Genel rakam artmış gibi görünmektedir, ancak insidans 2007 senesinde 100 binde 139'dan 2009 senesinde 100 binde 137'ye düşmüş olduğu bilinmektedir. İnsan nüfusu artmaya devam ederken, hastalık oranları da düşmektedir. Vaka sayısında yıldan yıla yavaş bir düşüş var. Toplam vaka sayısı 2007 senesinde 13.7 milyon olarak bilinirken, 2009'da bu rakam 14 milyondur. Bu değerlerin yaygınlığı 2007 senesinde 100.000'de 206 değerindeyken, 2009 senesinde 100.000'de 200 değerine düştü. 2007 senesinde tahmin edilen 1.3 milyon HIV ile enfekte insan (100.000'de 20) tüberkülozdan öldü. 2009 yılında da tüberkülozdan ölenlerin sayısı HIV negatif hastalarda 1,3 milyon olarak ve oranı da 100 000 nüfusta 20, HIV pozitif hastalardan ölenlerin sayısı da 400 000 civarında olarak tahmin edilmektedir. Tüberküloza bağlı toplam ölüm sayısının 1,7 milyon olduğu ve yüz bin insan sayısında 26 olduğu öngörülmektedir. Dünyada 1990'lı senelerde artan tüberküloz insidansı, 2004 yılından itibaren kademeli olarak azalmaktadır. 1990-2009 yılları arasında küresel ölüm oranı yüzde 35 oranında düşmüştür. Bu düşüş oranları korunabilirse 2015'te hedeflenen %50 azalma gerçekleştirilebilir.

İlk anti-tüberküloz ilaç olan streptomisin'in piyasaya çıkmasıyla birlikte ilaç direnci ortaya çıkmaya başladı. Çünkü monoterapi sonucunda streptomisine dirençli suşlar hayatta kaldı ve nüks etti. İlerleyen yıllarda başka ilaçların da kullanılmasıyla birlikte kombinasyon tedavi protokollerine başlanmış ve direnç gelişimi engellenemese de nüks sayısı önemli ölçüde azaltılmıştır. Bununla birlikte, yetersiz tüberküloz kontrol programları, hastaların ilacı bırakması, gereksiz yere tüberküloz ilaçları reçetelenmesi ve tüberkülozla mücadele için kaynak eksikliği nedeniyle ilaç direnci giderek artmıştır.

İlaç direnci ilk olarak 1992'de New York'ta tüberkülozlu hasta kişilerin yüzde 12'sinde ÇİD tüberkülozu olarak kaydedildiği zaman önemli bir sorun olarak kabul edildi.

2008 yılında, 440.000 ÇİD TB vakası görüldüğü tahmin edilmektedir. Bu vakaların %86'sı 27 ülkede (15 tanesi Avrupa bölgesinde) görülmektedir. Bu ülkelerin dört tanesinin vaka sayısı diğerlerinden çok daha yüksektir. Çin'de tahminen 100 bin, Hindistan 99 bin, Güney Afrika 13 bin ve Rusya Federasyonua 38 bin MDR tüberkülozu vakası bulunmaktadır. Dünya çapında tüberküloz insidansındaki azalmaya rağmen, ÇİD tüberkülozlu hastaların yüzde 96'sından fazlasının teşhis edilmediği ve standart tedavi rejimlerine göre tedavi edildiği tahmin edilmektedir.

Küresel planın hedeflerine ulaşabilmesi için, özellikle ÇİD tüberküloz vakalarının yüzde 57'sinin teşhis edildiği 3 ülke (Çin, Hindistan, Rusya Federasyonu) tanı ve tedavisindeki oranlarının artırılması gerekmektedir. Bu durum olmazsa 2010 senesindeki raporda 58 ülkeden sadece 1 vaka bildirilen "yaygın ilaca dirençli" tüberküloz (XDR TB) vakalarının sayıları çoğalacaktır. XDR-TB (XDR-TB "Extensively Drug Resistant-TB") terimi ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve DSÖ tarafından Mart 2006'da ortaklaşa yayınlanan raporda söz edilmiştir.

Bu raporda bahsedilen türde tüberküloz, sadece INH ve RIF ilaçlarına karşı dirençli olmayıp, ayrıca aminoglikozidler, polipeptitler, florokinolonlar, tiyoamidler, sikloserin ve PAS gibi altı ikinci basamak ilaç grubundan en az üçüne daha dirençli olan

M. tuberculosis suşlarından kaynaklanan bir enfeksiyondur. Ancak, bu tanımın ilaç duyarlılık testlerinde bazı zorluklara yol açtığı görülmüş ve DSÖ, Ekim 2006'da İsviçre'de düzenlediği bir toplantıda bu tanımı yeniden düzenlemiştir. Buna göre, XDR TB, en az bir ilaca dirençli olan M. tuberculosis suşlarının neden olduğu tüberkülozdur. Bu ilaçlardan INH ve RIF direncine ek olarak florokinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin) ve en az bir ikinci basamak parenteral ilaç (amikasin, kanamisin ve kapreomisin) etkilenmektedir.

Afrika'nın bazı bölgelerinde, tüberküloz ve HIV enfeksiyonunun bir arada bulunması dramatik bir şekilde artıyor. HIV pozitif hastaların yüzde 50-80'i gizli tüberküloz enfeksiyonu taşıyor ve bu durum tüberküloza karşı büyük bir risk oluşturuyor. Tüberküloz, HIV ile enfekte kişilerde başlıca ölüm nedenlerinden biri olmaktadır. Bazı tüberküloz suşları dirençli olabilir ve bu durum hastaların tedavi sürecini uzatabilir. Bununla birlikte, dirençli suşların yeni enfeksiyonlara neden olma potansiyeli dirençsiz suşlardan daha düşük olmasına rağmen, HIV-pozitif hastalardaki yüksek direnç oranları dirençli suşlara karşı yüksek duyarlılık gösterilebilir. Ayrıca, hastanede yatış da maruz kalma riskini artırabilir. Güney Afrika'da, 2006 yılında HIV prevalansının yüksek olduğu bir bölgede, XDR tüberkülozunun bulaşması, hem hastalar hem de personel arasında birçok ölüme neden oldu.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, Çok İlaçlı Dirençli Tüberküloz (ÇİD-TB) hastalığı için tek başına ilaç maliyeti, duyarlı tüberküloz hastalığı için ilaç maliyetinden 50 ila 200 kat daha fazladır. 2010 ve 2015 yılları arasında, yüksek MDR-TB (Çok İlaçlı Dirençli Tüberküloz) vaka yüküne sahip 27 ülkede 1,3 milyon MDR-TB vakasının tedavisi tahmini 16,2 milyar dolara mal oldu. 2015 yılında, ÇİD-TB ile mücadele için gereken finansman 2010 yılına göre 16 kat daha fazla olması beklenmiştir. Tüberküloz tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen, ÇİD-TB tedavi oranları çok düşüktür ve ölümcül olabilir. ÇİD-TB tedavisi zor ve pahalıdır. Ayrıca, deneyimli ve nitelikli sağlık personeli gerektirir. Tüberküloz tanısı kolay bir hastalık olmasına rağmen, ÇİD-TB tanısı

için güvenilir ve pahalı kültür ve duyarlılık testleri gerekmektedir. Ne yazık ki, bu test tesisleri dünyanın birçok yerinde mevcut değildir. ÇİD-TB tedavisinde kullanılan ikinci basamak ilaçlar daha az etkilidir, yan etkileri daha fazla ve daha pahalıdır. Bu nedenle, ÇİD-TB tedavisi için yüksek finansmanlar gereklidir ve hastaların doğru tedaviyi alabilmesi için özel çaba sarf edilmelidir.

Tedavi stratejilerinin, ÇİD-TB prevalansının yüksek olduğu bölgelerde doğrudan gözlemlenmesi, başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, DGTS'nin bu bölgelerde etkili bir şekilde uygulanabilmesi için ilaç duyarlılık testi ve ikinci basamak TB ilaçlarının kullanımını içeren DGTS-Plus uygulaması da yapılmaktadır. Bu sayede, hastaların doğru tedaviye erişimi sağlanarak, tedavi sürecinde daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Ayrıca, DGTS-Plus uygulaması sayesinde, ilaç direnci gibi önemli sorunların da önüne geçilebilmektedir. Bu stratejiler, TB ile mücadelede önemli bir adım olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, daha önce tedavi görmüş veya MDR-TB'ye sahip olabilecek hastalar için ilaç duyarlılık testini şiddetle tavsiye etmektedir. Ayrıca özellikle HIV pozitif hastalarda moleküler yöntemlerle ilaç duyarlılık testi yapılması önerilmektedir.

Bununla birlikte, geleneksel yöntemlerle ilaç duyarlılık testi oldukça zaman almaktadır. Yarı otomatik, sıvı bazlı ve radyoaktif BACTEC 460TB yöntemi, Mycobacterium tuberculosis kompleks suşlarının büyüme ve duyarlılık testi için gereken süreyi önemli ölçüde azaltmıştır. Ancak, ilaç direncinin belirlenmesinde hala zaman tasarrufu sağlanması gerekiyor. Tam otomatik sistemler bu süreyi azaltamazlar. Bu nedenle, moleküler yöntemler geliştirilmiştir ve M. tuberculosis kompleks suşlarının teşhisini ve ilaç direncinin belirlenmesini saatler içinde gerçekleştirebilirler.

Türkiye, resmi verilere göre tüberküloz insidansı orta düzeyde olan ülkelerden biridir. Resmi veriler tüberküloz insidansının 1965'te 100.000'de 172, 1980'de 100.000'de 52,2 ve 1990'da 100.000'de 43,8 olduğunu göstermektedir. Verem insidansının yüksek olmasına rağmen yıllar içinde azaldığı görülmektedir. Verem dairesi verilerine göre 2005

yılında yeni vaka sayısı 18.753, 100.000 nüfus için insidans oranı 26.0 idi. 2008 yılında 16.760 yeni vaka vardı ve 100.000 nüfus için insidans oranı 23,4 idi. 2005 yılında toplam olgu sayısı 20535 ve prevalans yüzbinde 28,5 iken, 2008 yılında toplam olgu sayısı 18452 ve prevalans yüzbin nüfusta 25,8 olarak bulunmuştur.

Türkiye'de ilaç direnci prevalansı ile ilgili çok merkezli çalışma bulunmamaktadır. Durmaz'ın 1995 ile 2004 seneleri arasında farklı bölgelerde yapılan çalışmaları incelemesi, ÇİD-TB'nin yeni hastaların yüzde 1,3-4,8'i ve daha önce tedavi görmüş hastaların %4,4-16,6'sı arasında dağıldığını ortaya koymaktadır.

Yolsal ve ark., 1984-1989 ve 1990-1995 yıllarında yayınlanan makalelerin karşılaştırmalı direnç analizini yapmışlardır. Meta-analizlerinde 1985-1989 seneleri arasında 11 çalışma ve 1990-1995 seneleri arasında 12 çalışma değerlendirilmiştir. 1984'ten 1989'a kadar SM, INH, RIF ve EMB'nin birincil ilaç direnci oranları sırasıyla yüzde 8.8, yüzde 14.4, yüzde 5.7 ve yüzde 2.2 dir. 1990'dan 1995'e kadar SM, INH, RIF ve EMB'nin birincil ilaç direnci oranları sırasıyla yüzde 10.1, yüzde 8.8, yüzde 8.9 ve yüzde 3.0 dir. 1984-1989 yılları arasında ikincil ilaç direnci oranları SM'de yüzde 24,6, INH'de yüzde 34,1, RIF'de yüzde 23,1 ve EMB'de yüzde 13,3 dir. 1990'dan 1995'e kadar ikincil ilaç direnci oranı SM'de yüzde 17.7, INH'de yüzde 30.1, RIF'de yüzde 31.9 ve EMB'de yüzde 13.7 dir. 1984'ten 1989'a kadar toplam ilaç direnci oranı SM'de yüzde 22,5, INH'de yüzde 27,8, RIF'de yüzde 22,3 ve EMB'de yüzde 7,8 idi. 1990-1995 seneleri arasında toplam ilaç direnci SM'de yüzde 17,9, INH'de yüzde 23,8, RIF'de yüzde 22,1 ve EMB'de yüzde 7,7 dir. Araştırmacılar, farklı kaynaklardan elde edilen verilerin ilaç direnci oranları konusunda homojenlik göstermediğini belirtmişlerdir. Ancak, Türkiye'deki ilaç direnci oranlarının gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında oldukça yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bu konuda görüşler tartışmalı olsa da, Türkiye'de ilaç direnci oranlarının ciddi bir sorun teşkil ettiği açıktır.

Arseven ve ark., (1995), Doğu Karadeniz bölgesinde anti-tüberküloz ilaçlara karşı direnç çalışması yapmışlardır. Bu çalışma 1985-1990 yılları arasında hastanede ve 10 TB

kliniğinde gerçekleştirilmiştir. İlk olarak iki göğüs hastalığı pozitif kültür ve antibiyogram testi yapılmış ve hasta kayıtları taranarak antibiyogram sonuçları elde edilmiştir.

Çalışmadaki ikinci bölümde, 333 kültür pozitif tüberküloz hastası dört ana ilaca karşı direnç açısından test edilmiş ve yine aynı bölgede 1993'te ve 1994'ün ilk altı ayında ilaca duyarlılık sonuçları elde edilmiştir. 1985-1990 yılları arasında tanı alan 1388 hastada ilaç direnci oranları şu şekildedir: INH için %29,6, RIF için %17,1, SM için %23,3 ve EMB için %8,8 dir. MDR-TB insidansı %9,1'dir. 1993-1994 yılları arasında test edilen 333 hastada ilaç direnci oranları ise şu şekildedir: INH için %34,8, RIF için %25,2, SM için %29,4 ve EMB için %10,5. MDR-TB insidansı %22,5'tir. Bu çalışma sırasında, Karadeniz bölgesi Güneydoğu Anadolu bölgesinden sonra Türkiye'deki en yüksek tüberküloz prevalansına sahip bölgedir.

Kartaloğlu ve ark., (2002) yaptığı bir araştırmaya göre, Ocak 1999 - Ocak 2000 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde 365 tüberküloz hastası üzerinde çalışma yapılmıştır. Araştırma sonucunda, INH için direnç oranı %14,8, RIF için %3, EMB için %10,7 ve SM için %2,5 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, on hastada (yüzde 2,7) MDR-TB tespit edilmiştir. Bir veya daha fazla birinci basamak ilaca karşı yüksek direnç sıklığı nedeniyle, özellikle askeri koğuşlar, okul yurtları ve hapishaneler gibi kapalı alanlarda yaşayan TB hastalarında ilaç duyarlılık taraması yapılması önerilmektedir. Bu, etkili tedavi için ve ilaç dirençli TB'nin yayılmasının önlenmesi için önemlidir.

Tahaoğlu ve diğer araştırmacıların yaptığı çalışmada, birincil tüberküloz (TB) vakalarında direnç oranları SM için %20,6, RIF için %10,8 ve INH için %5,1 olarak bulundu. İkincil TB vakalarında ise direnç oranları SM için %31,9, INH için %30,0 ve RIF için %36,2 olarak tespit edildi. Bu bulgular, TB tedavisinde antibiyotik direnci konusunda endişe verici bir durumu ortaya koymaktadır ve bu sorunu çözmek için etkili stratejilere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Antibiyotiklerin uygun kullanımının teşvik

edilmesi ve TB hastalarında direnç gelişimini önlemek için etkili önlemlerin uygulanması hayati önem taşımaktadır.

Durmaz ve ark., 2000 senesinde 88 yeni başlayan tüberküloz hastasında yapılan bir çalışmada, monoilaç direnci oranını INH için yüzde 10.22, SM için yüzde 7.95, EMB için yüzde 4.54 ve RIF için yüzde 0.0 olarak bulmuşlardır. Sadece 2 hastada (yüzde 2,26) birden fazla ilaca direnç saptamışlardır.

Talay ve ark., (2003), 185 vakayı (135'i hiç tedavi edilmemiş) içeren bir çalışma gerçekleştirdiler ve 1997 ile 2000 seneleri arasında SM, INH, RIF ve EMB için birincil direnç oranları sırasıyla yüzde 13.3, yüzde 8.9 ve yüzde 3.0, yüzde 2 dir. Sekonder ilaç direnç oranı SM için yüzde 18,5, INH için yüzde 22,2, RIF için yüzde 22,2 ve EMB için yüzde 13,9 dir. Eldeki istatistiklere göre, SM için genel ilaç direnci oranı yüzde 14,8, INH için yüzde 12,7, RIF için yüzde 8,5 ve EMB için yüzde 5,3'tür. CID-TB açısından, birincil insidans oranı yüzde 2,9, ikincil insidans oranı yüzde 16,6 ve toplam insidans oranı yüzde 6,8'dir.

Baylan ve ark., 2002 senesinde yaptıkları çalışmada, 63 M. tuberculosis kompleksi hastasından sadece 5'i (yüzde 7,9) INH'ye, 1'i (yüzde 1,6) SM'ye, 1'i (yüzde 1,6) INH+SM'ye ve 1'i (yüzde 1,6) dirençliydi. INH+RIF+SM+EMB (MDR TB) dirençli (yüzde 1,6) bulmuşlardır.

Tansel ve ark., (2003), BACTEC yöntemi ile Mycobacterium tuberculosis kompleksi olarak tanımlanan 139 izolat üzerinde tercih edilen anti-TB ilaçlara karşı ilaç duyarlılık testi yapılmıştır. 119 suş (yüzde 88,8) dört majör anti-tüberküloz ilaca duyarlıdır. İzolatların yüzde 9'u INH'ye, yüzde 4,5'i RIF'e, yüzde 2,2'si SM'ye ve yüzde 1,5'i EMB'ye dirençlidir. MDR-TB insidansı da yüzde 3'tür.

Karadağ ve ark., (2004), Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde 50 M. tuberculosis kompleks izolatu üzerinde yaptıkları ilaç duyarlılık testinde INH direnci %16, RIF direnci %4, SM direnci %4, EMB direnci %2 ve en az izoniazid ve rifampine birlikte dirençli suş oranı %4 olarak bulunmuştur.

Korkmaz ve ark., (2006), *M. tuberculosis* kompleksi olarak izole edilen 104 örneğin ilaç duyarlılık testini BACTEC 460TB sistemi ve oransal agar yöntemi kullanarak gerçekleştirdi. Toplam 59 suşun (%56,73) en az bir ilaca dirençli olduğu, 26 suşun (%25) INH'ye, 11 suşun (%10,58) RIF'e ve 19 suşun (%18,27) EMB'ye duyarlı olduğu BACTEC yöntemi ile belirlendi. Ayrıca, ÇİD tüberküloz oranı %5,76 olarak saptandı. Oransal agar yöntemi kullanılarak, 66 suşun (%63,46) en az bir ilaca, 25 suşun (%24,04) INH'ye, 11 suşun (%10,5) RIF'e ve 27 suşun (%25,96) diğer ilaçlara dirençli olduğu bulundu. ÇİD tüberküloz oranı yüzde 5,77 olarak hesaplanmıştır. İki yöntem RIF duyarlılığı açısından karşılaştırıldığında hem duyarlılık hem de özgüllük yüzde 100 bulunmuştur. İki yöntem INH duyarlılığı açısından karşılaştırıldığında duyarlılık yüzde 100, özgüllük yüzde 98,7 dir.

Gönlügür ve ark., (2007), 2004-2006 yıllarında yaptıkları çalışmada 158 *M. tuberculosis* kompleks suşunun yüzde 17,7'si INH dirençli, yüzde 4,4'ü RIF dirençli, yüzde 11,4'ü MS dirençli ve yüzde 5,1'i EMB dirençli ve yüzde 3,8'i çok ilaca dirençli olarak saptanmıştır.

Dündar ve Sönmez Tamer tarafından 2007 ve 2008 senelerinde yapılan çalışmalarda, 2007 senesinde *M. tuberculosis* izolatlarının yüzde 62'sinin ve 2008 senesinde yüzde 72'sinin tüm birincil ilaçlara duyarlı olduğu saptanmıştır. 2 senelik ortalama tek başına INH direnci yüzde 13, SM direnci yüzde 4 ve EMB direnci yüzde 3 iken, tek başına RIF direnci olan izolat bulunamamıştır. Ortalama 2 senede yüzde 5 oranında çoklu ilaca dirençli izolatlar saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, Elazığ ilinin Atalar ilçesinde 1999-2004 yılları arasında izole edilen 27 *Mycobacterium tuberculosis* örneği, anti-TB ilaç duyarlılığı BACTEC 460TB yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmada ilaç direnci oranı INH için yüzde 21, RIF için yüzde 25, SM için yüzde 17, EMB için yüzde 37 olarak bulundu. ÇİD-TB insidansı da yüzde 14,1 idi.

Tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde direnç oranları çok değişkenlik göstermektedir. Direncin değişkenliğine katkıda bulunan birçok faktör vardır, bunlar arasında kullanılan yöntemler, bölgesel farklılıklar ve hasta popülasyonlarındaki farklılıklar yer almaktadır. Verem Savaş Dairesi verilerine göre yeni tanı alan hastalarda INH ilaç direnç oranı yüzde 11,3, RIF ilaç direnç oranı yüzde 3,9, EMB ilaç direnç oranı yüzde 3,4, SM ilaç direnç oranı ise yüzde 6,5'dir. Tedavi gören hastalarda INH, RIF, EMB ve SM'ye direnç oranları sırasıyla yüzde 27,9, yüzde 21,8, yüzde 9,6 ve yüzde 12,9 idi. Tüm hastalarda INH, RIF, EMB ve SM direnç oranları sırası ile yüzde 13,8, yüzde 6,6, yüzde 4,3 ve yüzde 7,5 oldu. Bildirilen MDR-TB insidansı, yeni hastalar arasında yüzde 3,0, tedavi edilen hastalar arasında yüzde 18,6 ve tüm hastalar arasında yüzde 5,3'tür. Bu çalışmalar incelendiğinde diğer bazı çalışmalardan farklı olarak rif direncinin olmadığı görülmüştür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüberküloz, HIV/AIDS'ten sonra dünyada yetişkin ölümlerinin ikinci önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. 1970'lerde ve 1980'lerde tüberküloz kontrolü altında kabul edilmektedir. Bu, Avrupa ve Amerika epidemiyolojik hastalıklara dayanan bir yanılıdır. 1990'lara kadar, dünyanın üçüncü lideri hala *Mycobacterium tuberculosis* ile enfeksiyon olması, her yıl 8 milyon insanın tüberküloza yakalanması ve üç milyon insanın bu hastalıktan ölmesi nedeniyle tüberküloz yeniden önemli bir sağlık sorunu olarak hatırlandı. Sosyoekonomik sorunlar, göç, savaş, tüberküloz kontrol programlarının ihmal edilmesi ve özellikle HIV/AIDS salgınının ortaya çıkması üzerine son 30 yılda birçok ülkede tüberküloz insidansı arttı. Zayıf kontrol önlemleri nedeniyle ilaç direnci yaygınlaşmış, özellikle çoklu ilaca dirençli tüberküloz insan sağlığı için büyük bir tehdit haline gelmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1993 yılında tüberküloz konusunda dünya çapında acil durum ilan etmiş ve bütün ülkelere 'Doğrudan Gözetimli Tedavi 8 Stratejisi'ni (DGTS) önermiştir. DGTS bugün 190 ülkeye yayılmıştır. Bu ülkeler dünya popülasyonunun %93'ünü ve tahmini tüberküloz olgularının %99'unu içermektedir. DSÖ, yayma pozitif olguların %70'ine tanı koymayı ve bu olguların %85'inin başarı ile tedavi edilmesini hedef olarak belirlemiştir. "Milenyum Gelişme Hedefi" adı verilen bu hedefle aynı zamanda 2015 yılına kadar prevalans ve ölüm oranlarının yarıya indirilmesi hedeflenmiştir. 2005 yılında yayma pozitif olguların %60'ına tanı konulmuş ve bunların %85'i başarı ile tedavi edilmiştir. İzleyen yıllarda da tedavi başarısında istenen oran tutturulmuş ama olgu bulma oranı %61'de kalmıştır.

Verem önemli ve öncelikli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın kontrolünde zamanında ve doğru tanı ile uygun ilaç tedavisi çok önemlidir. Verem tedavisinin temel prensipleri; kısa süreli standart bir tedavi planı seçmek, düzenli olarak doğrudan gözetimli

tedavi (DGT) ile ilaç almak ve yeterli miktarda ilaç kullanmak. Tüberküloz tedavisinde en önemli faktör ilaç tedavisidir; Dinlenme, beslenme ve iklim gibi diğer faktörlerin ihmal edilebilir etkilere sahip olduğu söyleniyor.

Basil sayısı tedavinin başlangıcında en yüksek olduğu için, dirençli mutantların ortaya çıkması daha olasıdır. TB ilaçları bakterileri hızla öldürür (erken bakterisidal aktivite), direnç gelişimini engeller (anti-direnç geliştirme aktivitesi) ve hastalarda bakterileri öldürür. Bu etkilerin sağlanabilmesi için belirli ilaçların birlikte ve yeterli süre kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle amaç hastalara kür imkanı ve düşük nüks oranları sağlamaktır.

INH ve RIF en az yan etkiye sahip en etkili antitüberküloz ilaçlardır. TB tedavisinde RIF ve INH direnci ile ilişkili olan ve diğer majör ilaçların direnç durumuna dahil edilebilecek izolatlar çoklu ilaca dirençli (MDR) olarak kabul edilir. Çalışmamızda dirençli ve duyarlı 1092 örneğin 1006'sında (yüzde 92,12) Rif direnci yoktu ve rifampisin direnci istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bu çalışmanın asıl amacı hızlı moleküler tanı yöntemlerinin, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks varlığını tespit etmede ve ilaç direncini belirlemedeki güvenilirliğini belirleyerek, bu yöntemlerin rutinde kullanımı konusundaki tartışmalara katkıda bulunmaktır. Daha az gelişmiş bir yöntemle bile oldukça iyi sonuçlar elde edilmiş olması, hızlı moleküler tanı testlerinin en azından acilen ilaç duyarlılığı çalışılması gereken durumlarda güvenilirliğini göstermektedir. Ayrıca, ilaç direnç oranlarının doğru ve düzenli olarak izlenmesi, *M. tuberculosis* 'in yavaş büyümesi ve antibiyotik duyarlılık testi için gereken süre nedeniyle gerekli olabilecek ampirik tedavi rejimlerini kolaylaştıracaktır. Doğru teşhis ve tedavi için klinik ve laboratuvar departmanlarının birlikte çalışması gerekir.

## KAYNAKÇA

- Aksu, M. 2007. Tıp tarihi açısından Türkiye’de verem savaşı. Ankara, Gazi Üniversitesi İletişim Fakültesi Basımevi.
- Aktoprak, H. B. 2009. Çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kökenlerinde artmış ilaç direncinin belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.
- Albay, A. 2009. Tüberkülozun tanısında yenilikler. 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı. Antalya.
- Arseven, O., Eraksoy, H., Uzun, Y., Sepkin, C., Kalaycıoğlu, A., Özmenoğlu, M., & Bölükbaşı, O. 1995. Doğu Karadeniz bölgesinde tüberküloz ilaçlarına direnç durumu. *Klinik Dergisi*, 8: 63-67.
- Babacan, F., & Hasdemir, U. 2008. *Mycobacterium tuberculosis* complex. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre Enfeksiyonlar. Nobel Matbaacılık, İstanbul.
- Barış, Y. İ. 2003. Çağlar Boyu Tüberküloz. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun.
- Baykal, E. S. 2008. Van yöresinde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının dört farklı yöntemle antimikrobiyal ajanlara duyarlılık tespiti. Uzmanlık Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van.
- Baylan, O., Kısa, Ö., Albay, A., & Doğancı, L. 2003. Mikobakteriyoloji laboratuvarımızda 2002 yılında tüberküloz olgularından izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* complex suşları ve antitüberküloz ilaç duyarlılık sonuçları. *Gülhane Tıp Dergisi*: 45(3); 256-262.

- Bozkurt, H., Türkkan, M.H., Musaonbaşıoğlu, S., Yıldırım, A., & Baykal, F. T. C. 2011. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı, Türkiye'de Verem Savaşı 2011 Raporu.
- Churchyard, G.J., Scano, F., Grant, A.D., & Chaisson, R.E. 2007. Tuberculosis preventive therapy in the era of HIV infection: overview and research priorities. *Journal Infect Diseases*, 196, S52-S62
- Çavuşoğlu, C. 2003. *Mycobacterium tuberculosis*'de moleküler antibiyotik duyarlılık test yöntemleri. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuar Tanı Yöntemleri Kurs Kitabı. Samsun.
- Çilli, A. 2003. Antitüberküloz İlaçlar ve Etki Mekanizmaları. 21.Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu kitabı.
- Durmaz, R., Ozerol, I. H., Durmaz, B., Gunal, S., Senoglu, A., & Evliyaoglu, E. 2003. Primary drug resistance and molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients in a population with higher tuberculosis incidence in Turkey. *Microb Drug Resist*, 9: 361-366.
- Dündar, D., & Sönmez-Tamer, G. 2009. *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Klimik Dergisi*, 22: 52-54.
- Erkan, M. L. 1996. Tüberkülozun Tarihçesi, Ülkemiz ve Dünyadaki Durumu. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*, 13: 291-295.
- Ersöz, G. 2006. Örneklerin işlenmesi ve kültür yöntemleri. V. Tüberküloz Laboratuar Tanı Yöntemleri Uygulamalı Kurs Kitabı. Diyarbakır.
- Gönlügür, U., Bakıcı, M. Z., Gönlügür, T. E., & Hasbek, M. (2007). Kısa Bildiri: Sivas İlinde antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Mikrobiyoloji Bül*, 41: 459-463.

- Griethuysen, A. J., Jansz, A. R., & Buiting, A. G. M. 1996. Comparison of fluorescent BACTEC 9000 MB System, Septi-Chek AFB System and Lowenstein-Jensen Medium for detection of Mycobacteria. *J Clin Microbiol*.
- Hillemann, D., Rsch-Gerdes, S., & Richter, E. 2007. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(8), 2635-2640.
- Iseman, M.D. 2002. Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu. zkara Ő (eviren). Nobel Matbaacılık, İstanbul.
- Jassal, M., & Bishai, W.R. 2009. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infects Diseases*, 9 (1), 19-30.
- Karadağ, A., Tokaç, M., Güvenli, A., Snbl, M., Gnaydın, M., & Saniç, A. 2004. Klinik örneklerden izole edilen tüberküloz basili kompleksinin majör antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *ANKEM Dergisi*, 18: 189-192.
- Kartaloglu, Z., Bozkanat, E., Ozturkeri, H., Okutan, O., & Ilvan, A. 2002. Primary antituberculosis drug resistance at Turkey military chest diseases hospital in İstanbul. *Med Princ Pract*, 11: 202-205.
- Kılıçaslan, Z. 2002. Akciğer Tüberkülozu ve Atipik Mikobakteri İnfeksiyonları. Arseven O. Akciğer Hastalıkları (ed). İstanbul, Alemdar Ofset.
- Kıyan, M. 1999. Mycobacteriaceae. Cengiz AT, Ustaçelebi Ő (eds). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara, GüneŐ Kitabevi.
- Kocabaş, A. 1991. Günümüzde tüberküloz Sorunu. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi.

- Koneman, E. W., Winn, W. J., Allen, S., Janda, W., Procop, G., Schreckenberger, P., & Woods, G. 2006. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Korkmaz, G., Balcı, İ., Bayram, A., & Karşılıgil, T. 2006. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks kökenlerinin birinci seçenek antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının saptanmasında BACTEC ve agar proporsiyon yöntemlerinin karşılaştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 20: 7-14.
- Köksal, F. 2003. Farklı bir bakteri topluluğu mikobakterilerde hücre duvarı yapısı. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuar Tanı Yöntemleri Kurs Kitabı. Samsun.
- Köksal, İ. 2000. Tüberkülozda tanı. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. <https://www.ttb.org.tr/STED/sted0200/02002.html> (08.09.2023)
- Kurtaran, B., & Aysan, A. E. 2009. Tüberküloz Tedavisinde Direnç Sorunu: Tanılar ve Öneriler. *Med Rev Journal*, 18(1): 37-48.
- Özakın, C. (2002). Tüberküloz kültüründe kullanılan yeni yöntemler. Uzun M, Erturan Z. 4. Ulusal Mikobakteri Simpozyumu Kitabı. İstanbul.
- Özakın, C., & Gedikoğlu, S. 2003. Tüberküloz tanısında tüberküloz laboratuvarının rolü: tanı ve ilaç duyarlılık testlerinde rutin laboratuvar yöntemlerinin rolü. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuar Tanı Yöntemleri Kurs Kitabı; Samsun.
- Özbal, Y. 2006. Tüberküloz immunolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 28: 25-34.
- Özkara, Ş. 2010. *Tüberkülozda güncel durum*. XXXVI. Hematoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı. Antalya.
- Özyurt, M. 2003. Moleküler tanıda ticari sistemler. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuar Tanı Yöntemleri Kurs Kitabı. Samsun.

- Özyurt, M. 2003 Tüberkülozun laboratuvar tanısında kullanılan moleküler ticari tanı sistemleri. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kurs Kitabı, Samsun.
- Quémard, A., Lanéelle, G., & Lacave, C. 1992. Mycolic acid synthesis: a target for ethionamide in mycobacteria? *Antimicrob Agents and Chemother*, 36 (6), 1316-1321.
- Ramaswamy, S., Musser, J. 1998. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. *Tubercle and Lung Disease*, 79 (1), 3-29
- Ryan, K. J., & Ray, C. G. 2010. Sherris Medical Microbiology, Fifth Edition. McGraw Hill Companies.
- Saniç, A. 2007. Tüberküloz tanısında moleküler yöntemlerin yeri. *Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği Dergisi*, 21: 81-85.
- Saniç, A. 2008. Antitüberküloz İlaçlar. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds). Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara.
- Seber, E. 2010. Tüberkülozun dünü. *Antibiyotik ve Kemoterapi Dergisi*, 24 : 52-60.
- T. C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, (2003). Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı, Ankara.
- Tahaoglu, K., Kizkin, O., Karagoz, T., Tor, M., Partal, M., & Sadoglu, T. 1994. High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. *Tuber Lung Dis*, 75: 324-328.
- Talay, F., Altın, S., Karasulu, L., & Kümbetli, Ş. (2003). İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanserinde 1997-2000 yıllarında belirlenen ilaç direnç oranları .*Van Tıp Dergisi*, 10: 10-15.

- Tansel, Ö. 2003. Klasik antibiyotik duyarlılık test yöntemleri. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuar Tanı Yöntemleri Kurs Kitabı, Samsun.
- Tansel, Ö., Yüksel, P., Kulođlu, F., & Akata, F. 2003. *Mycobacterium tuberculosis* Suşlarının antitüberküloz ilaçlara direnci: Trakya Üniversitesi Hastanesi'nin iki yıllık sonuçları. *İnfeksiyon Dergisi*, 17:23-26.
- Türkiye'de Verem Savaşı 2010 Raporu, 2010. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Bozkurt H (ed). Ankara, Başak Matbaacılık.
- Uzun, M. 2003. Örneklerin işlenmesi ve kültür yöntemleri. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuar Tanı Yöntemleri Kurs Kitabı, Samsun.
- WHO global tuberculosis control, 2010. WHO report. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44425> (08.09.2023)
- Yaman, M. 1999. Tüberküloz patogenezi. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu. İstanbul.
- Yaylı, G., Sözen, H., & Ağalar, C. 2003. Isparta yöresinde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının antitüberkülo ilaçlara duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 33: 24-30.
- Yolsal, N., Malat, G., Dişçi, R., Örkün, M., & Kılıçaslan, Z. 1998. Türkiye'de tüberküloz ilaçlarına direnç sorununun 1984-1989 ve 1990-1995 yılları için karşılaştırılması: *Meta Analiz. Klimik Dergisi*, 11: 6-9.
- Yüce, A., & Şener, A. 2008. Akciğer Tüberkülozu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M(eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar. İstanbul, Nobel Matbaacılık.
- Kartaloglu Z, Bozkanat E, Ozturkeri H, Okutan O, Ilvan A. 2002. Primary antituberculosis drug resistance at Turkey military chest diseases hospital in İstanbul. *Med Princ Pract*, 11: 202-205.

## EKLER

### EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
Graduate School of Health Sciences

#### ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU<sup>1</sup>

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Aslıhan AKYÜZ AVCI
Öğrencinin Numarası	
Ana Bilim Dalı	<b>Tıbbi Mikrobiyoloji</b>
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%2	% 15
II. Genel Bilgiler	%32	% 35
III. Materyal ve Metod	%19	% 35
IV. Bulgular	%3	% 15
V. Tartışma	%15	% 20

*Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.*

<sup>1</sup> Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.

## EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU



**Bölümü :** Dekanlık  
**Servisi :** Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
**Sayı :** B.30.2.ATA.0.01.00/532  
**Konu :** Etik Kurul Kararı

25.11.2021

**Sayın: Ashhan AKYÜZ AVCI**  
**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**  
**Yüksek Lisans Öğrencisi**

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz "Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 2020-2021 Yılları Arasında Klinik Örneklerden İzole Edilen Mycobacterium Tuberculosis Kompleks Suşlarındaki Rifampin Direncinin Değerlendirilmesi" isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.






ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU



KARAR

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 2020-2021 Yılları Arasında Klinik Örneklerden İzole Edilen Mycobacterium Tuberculosis Kompleks Suşlarındaki Rifampin Direncinin Değerlendirilmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 08 Karar No: 34	Tarih:25.11.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin Kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi.  Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

## EK-3. ÇALIŞMA İZİN BELGESİ

 <p>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi</p>	<p>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRME BELGESİ</p>
---	--

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK  
KURULU BAŞKANLIĞINA,

Açık adı; “Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 2017-2021 Yılları Arasında Klinik Örneklerden İzole Edilen Mycobacterium Tuberculosis Kompleks Suşlarında Rifampin Direncinin Değerlendirilmesi” olan Yüksek Lisans Tezi (X), Doktora Tezi ( ), Uzmanlık Tezi ( ), Bireysel Araştırma Projesi ( ), Diğer ( ) statüsündeki klinik araştırma, bilgim dahilinde gerçekleştirilecektir.



## EK-4. TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU



**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
Graduate School of Health Sciences

### TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Aslıhan AKYÜZ AVCI
Ana Bilim Dalı	Tıbbi Mikrobiyoloji
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

#### Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanlığına

Danışmanlığımı yürüttüğüm ve yukarıda bilgileri yazılı olan bilim dalmız öğrencisinin Tez adı aşağıda belirtilen şekilde değiştirilmiştir. Bilgilerinize arz ederim. 15.09.2023

Dr. Öğr. Üyesi Özge ÇEÇELİ  
İmza

Değişiklik Türü	Tez Adı Değişikliği <input checked="" type="checkbox"/>
Tezin Eski Adı	Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 2020-2021 Yılları Arasında Klinik Örneklerden İzole Edilen Mycobacterium Tuberculosis Kompleks Suşlarındaki Rifampin Direncinin Değerlendirilmesi
Tezin Yeni Adı	Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 2017-2021 Yılları Arasında Klinik Örneklerden İzole Edilen Mycobacterium Tuberculosis Kompleks Suşlarındaki Rifampin Direncinin Değerlendirilmesi
Tezin İngilizce Adı	Evaluation Of Rifampin Resistance In Mycobacterium Tuberculosis Complex Strains Isolated From Clinical Samples In Atatürk University Health Practice And Research Center Between 2017-2021
Değişikliğin Gerekçesi	Eski adımda belirtilen tarihler arasındaki veri yetersizliği