

# Ulusal Tüberküloz Laboratuvar Sürveyansına İlk Adım; Ankara, 2011

## The First Step for National Tuberculosis Laboratory Surveillance; Ankara, 2011

Figen SEZEN<sup>1</sup>, Nurhan ALBAYRAK<sup>1</sup>, Şeref ÖZKARA<sup>2</sup>, Alper KARAGÖZ<sup>3</sup>, Alpaslan ALP<sup>4</sup>, Filiz DUYAR AĞCA<sup>5</sup>, Asiye İNAN SÜER<sup>6</sup>, Tuba MÜDERRİS<sup>7</sup>, İsmail CEYHAN<sup>8</sup>, Rıza DURMAZ<sup>3</sup>, Mustafa ERTEK<sup>8</sup>; Tüberküloz Laboratuvar Sürveyans Ağı (TuLSA) Çalışma Grubu\*

<sup>1</sup> Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Tüberküloz Referans Merkez Laboratuvarı, Ankara.

<sup>1</sup> Public Health Agency of Turkey, National Tuberculosis Reference Laboratory, Ankara, Turkey.

<sup>2</sup> Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi, Ankara.

<sup>2</sup> Atatürk Chest Disease and Chest Surgery Hospital, Ankara, Turkey.

<sup>3</sup> Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Moleküler Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı, Ankara.

<sup>3</sup> Public Health Agency of Turkey, National Molecular Microbiology Reference Laboratory, Ankara, Turkey.

<sup>4</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

<sup>4</sup> Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

<sup>5</sup> Ankara 5 nolu Dispanser, Ankara.

<sup>5</sup> Ankara 5<sup>th</sup> TB Dispensary, Ankara, Turkey.

<sup>6</sup> Ankara 3 nolu Dispanser, Ankara.

<sup>6</sup> Ankara 3<sup>th</sup> TB Dispensary, Ankara, Turkey.

<sup>7</sup> Ankara Bölge Tüberküloz Laboratuvarı, Ankara.

<sup>7</sup> Regional Public Health Laboratory, Ankara, Turkey.

<sup>8</sup> Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı, Ankara.

<sup>8</sup> Public Health Agency of Turkey, Ankara, Turkey

\* **Tüberküloz Laboratuvar Sürveyans Ağı Çalışma Grubu;** Cihan DEPREM, Halidun İNANÇ, Yasin KOCAMAN, Melike ATASEVER, Hülya ŞİMŞEK, Ahmet ARSLANTÜRK, Emel KİBAROĞLU, Öztuğ ÖNAL, Tülay SAĞIROĞLU, Kerime ALTUNAY, Beyhan ÇAKAR, Özden TURUNÇ, Yavuz TANRIKULU, Ayşe Çiğdem ŞİMŞEK, Dolunay GÜLMEZ, Gülşen HASÇELİK, Devran GERÇEKER, Ali ALBAY, Özgül KISA, Özlem KURT AZAP, Ebru EVREN, Zeynep DANSUK, Nevreste ÇELİKBILEK, Ufuk ÖNDE, Şengül ÖZKAN, Hülya SEYED OSKOVI, Şenol KURŞUN, Birgül KAÇMAZ.

Geliş Tarihi (Received): 31.12.2014 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 17.02.2015

### ÖZ

Ülke düzeyinde ilaç direnci sıklığının izlenmesi ve gerekli kontrol önlemlerinin alınması için en etkili yöntem, laboratuvara dayalı sürveyans sisteminin kurulmasıdır. Bu çalışma ile ülke genelinde laboratuvar kalite güvence sistemine dayalı olarak ilaca dirençli tüberküloz (TB) olgularının seyrinin izlendiği, direnç yükünün belirlendiği ve laboratuvarların kapasitelerinin değerlendirilip geliştirildiği Tüberküloz

**İletişim (Correspondence):** Doç. Dr. Nurhan Albayrak, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Tüberküloz Referans Merkez Laboratuvarı, Sıhhiye 06100, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 565 5000, **E-posta (E-mail):** nurhanalbayrak@yahoo.com

Laboratuvar Sürveyans Ağı (TuLSA)'nın Ankara'da 2011 yılında başlatılan kurulum çalışmalarının özetlenmesi amaçlanmıştır. TuLSA çalışmaları Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı (UTRL) koordinasyonunda TB laboratuvarları ve verem savaş dispanserleri katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Sağlık kuruluşlarından TB bildirim yapılan hastaların örnekleri TB laboratuvarlarından izlenmiş, hastalara ait epidemiyolojik bilgiler dispanserlerden toplanmıştır. TB laboratuvarları her hastaya ait bir izolatu kendisi ilaç duyarlılık testi (İDT) sonuçları ile birlikte UTRL'ye yollanmış, UTRL'de tüm izolatlara hem genotipik (MTBDRplus, Hain Lifescience, Almanya) hem de fenotipik (MGIT 960, BD, ABD) İDT'ne alınmış, ayrıca spoligotiplendirme ve MIRU/VNTR ile moleküler epidemiyolojik analiz yapılmıştır. Rifampisine dirençli tüm izolatlara ikinci seçenek İDT uygulanmıştır. 1 Ocak-31 Aralık 2011 tarihleri arasında 1276 hastanın bildirim yapılmış, bildirim yapılan olgulardan 335'i Ankara ili akciğer TB olgusu olarak tanımlanmıştır. Bu olguların %67.5'i erkek, yaş ortalamaları ise  $43.4 \pm 20$  yıldır. Olguların %94.6'sı (n=317) yeni olgu olarak belirlenmiştir. Akciğer TB olgularından ortalama  $3.26 \pm 2.88$  adet örnek alınmış, kültür pozitifliği 229 (%68.3) olguda tespit edilmiştir. Kültürden izole edilen suşların tümüne İDT uygulanmış; izolatlardan %90.4'ü (207/229) test edilen beş ilaca (izoniyazid, rifampisin, streptomisin, etambutol, pirazinamid) da duyarlı bulunurken, çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB) oranı %3.5 (8/229) olarak saptanmış; yaygın ilaç direnci tespit edilmiştir. ÇİD-TB görülme riskinin önceden tedavi görmüş olgularda 63.3 kat, yabancı uyruklu olgularda 73.3 kat daha fazla olduğu izlenmiştir. Akciğer TB olgularında tedavi başarısı %91.9 olarak saptanmıştır. Spoligotiplendirme yapılan 221 *M.tuberculosis* kompleks suşlarının dokuz küme içerisinde dağılım gösterdiği, SIT41'in en sık (105/221; %47.5) saptanan spoligotip olduğu bulunmuş; MIRU-VNTR sonuçlarına göre kümeleşme oranının %16.3 olduğu tespit edilmiştir. Kümeleşen suşların tamamı duyarlı bulunurken, ÇİD-TB izolatlardan tamamı özgül MIRU-VNTR profili göstermiştir. Sonuç olarak, 2011 yılında Ankara'da başlatılan TuLSA çalışmaları tüm ülke çapında genişletilmeye devam edilmektedir. Bu çalışma ile, ÇİD-TB olgularının laboratuvara dayalı sürveyans verisi ilk kez elde edilmiş ve böylece Türkiye ile ilgili ilk kez Dünya Sağlık Örgütü Küresel TB raporunda 2011'de bölgesel, 2012'de ise ulusal laboratuvar sürveyansı verisi yer almıştır.

**Anahtar sözcükler:** Tüberküloz; laboratuvar sürveyansı; çok ilaca direnç; Ankara.

## ABSTRACT

The most effective method for monitoring country-level drug resistance frequency and to implement the necessary control measures is the establishment of a laboratory-based surveillance system. The aim of this study was to summarize the follow up trend of the drug-resistant tuberculosis (TB) cases, determine the load of resistance and evaluate the capacities of laboratories depending on laboratory quality assurance system for the installation work of National Tuberculosis Laboratory Surveillance Network (TuLSA) which has started in Ankara in 2011. TuLSA studies were carried out under the coordination of National Tuberculosis Reference Laboratory (NRL) with the participation of TB laboratories and dispensaries. Specimens of TB patients, reported from health institutions, were followed in TB laboratories, and the epidemiological information was collected from the dispensaries. One isolate per patient with the drug susceptibility test (DST) results were sent to NRL from TB laboratories and in NRL the isolates were rechecked with the genotypical (MTBDRplus, Hain Lifescience, Germany) and phenotypical (MGIT 960, BD, USA) DST methods. Molecular epidemiological analysis were also performed by spoligotyping and MIRU/VNTR. Second-line DST was applied to the isolates resistant to rifampin. A total of 1276 patients were reported between January 1<sup>st</sup> to December 31<sup>th</sup> 2011, and 335 cases were defined as "pulmonary TB from Ankara province". The mean age of those patients was  $43.4 \pm 20$  years, and 67.5% were male. Three hundred seventeen (94.6%) patients were identified as new cases. The average sample number obtained from pulmonary TB cases was  $3.26 \pm 2.88$ , and 229 (68.3%) of them was culture positive. DST was applied to all culture positive isolates; 90.4% (207/229) of cases were susceptible to the five drugs tested (ethambutol, isoniazid, pyrazinamide, rifampicin, streptomycin). Eight (3.5%) of the isolates were multidrug-resistant (MDR-TB), while no extensively drug-resistant strains were detected. MDR-TB is likely to occur in 63.3 times more among previously treated cases, and 73.3 times more in legal aliens.

The achievement of therapy among pulmonary TB cases was 91.9%. Spoligotyping performed for 221 *M.tuberculosis* complex isolates, showed that all strains were clustered in nine groups. SIT 41 (105/221; 47.5%) was the most frequent spoligotype detected, and clustering rate based on MIRU-VNTR results were found as 16.3%. All of the clustered strains were sensitive while all of MDR-TB isolates showed specific MIRU-VNTR profiles. In conclusion, TuLSA studies started in Ankara in 2011 and the system is still expanding in the country. Our data obtained with TuLSA have been published as a regional surveillance data in the WHO Global Tuberculosis Report 2011, and as a national surveillance data in Global Tuberculosis Report 2012.

**Keywords:** Tuberculosis; laboratory surveillance; multidrug resistance; Turkey.

## GİRİŞ

Tüberküloz (TB) dünyada halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Solunum yolu ile bulaşan bir hastalık olması nedeniyle TB hastalığına yönelik kontrol programı toplumun korunması açısından önem arz etmektedir. TB kontrolünü giderek artan ilaç direnci zorlaştırmaktadır ve tedavisi olanaksız, yaygın ilaca dirençli hastalar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ülke bazında ve tüm dünyada yürütülen TB ilaç direnci surveyansı, TB kontrol programının en önemli bileşenlerinden birini oluşturmaktadır. İlaç direnci surveyansı; TB'un önlenmesi ve kontrolü için yapılan çalışmaların etkisinin izlenmesi, standart tedavi rejimlerinin oluşturulması, ilaç direncinin boyutunun belirlenmesi, dirençli TB salgınlarının hızla tespit edilip kontrol altına alınması ve epidemiyolojik eğilimlerin değerlendirilmesi için gerekli bilgiyi sağlamaktadır<sup>1-3</sup>.

Tüberküloz, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2013 yılı tahmini verilerine göre 1.5 milyonu ölüm ile sonuçlanmış, toplam 9 milyon olgu sayısı ile küresel boyutta önemli sorun olmaya devam etmektedir. Bu verilere dayanan tahminlere göre çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) olgu sayısı 480.000 olup TB hastalığına bağlı ölüm sayısı ise 210.000 olarak tahmin edilmektedir<sup>4</sup>. Bugün TB ilaç direnci verisi DSÖ tarafından 136 ülkede sistematik olarak toplanıp analiz edilmektedir. Ancak tüm TB hastalarına rutin ilaç direnci testi uygulamasına dayalı ilaç direnci surveyansı 70 ülkede yürütülmektedir<sup>4</sup>.

DSÖ'nün önerliğinde, 1994 yılında TB ilaç direnci surveyansı üzerine küresel proje başlatıldığından beri tüm ülkeler ilaç direnci surveyans sisteminin kurulmasına yönelik çalışmalar yürütmektedir<sup>5</sup>. Küresel Proje'ye göre surveyans verisinin kabul edilebilirliği; o ülke veya coğrafi bölgedeki TB hastalarını temsil etmesi, hastanın daha önceki anti-TB ilaç kullanım öyküsünün bilinmesi, ilaç direnci testi için DSÖ'nün önerdiği laboratuvar metodlarını kullanan ve tüm laboratuvar süreçlerinin kalite kontrolü olan kalite güvence sistemli laboratuvarlar tarafından yapılmış olmasını gerektirmektedir<sup>6</sup>. Ülkelerin yürüttüğü Tüberküloz Laboratuvar Surveyansı (TLS), bildirilen verinin temsiliyeti ve doğruluk düzeyine bağlı olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Veri kalitesinin yüksek olarak kabul edildiği Sınıf A surveyans verisinin sağlanması için yeni olgu tespit hızı veya yeni yayma pozitif olgu tespit hızının en az %50 olması, bildirilen tüm olguların en az %50'sinde kültür pozitifliğinin bulunması, kültür pozitif olguların en az %75'inde ilaç duyarlılık testi (İDT) sonuçlarının varlığı ve İDT dış kalite değerlendirmesinde (DKD) izoniyazid (H)

ve rifampisin (R) için en az %95 doğruluk düzeyinin sağlanmış olması gerekmektedir<sup>6</sup>. TLS'nin kabul edilebilir veri kalitesini sağlamanın yanı sıra, bu verinin sistematik ve sürekli toplanması da gerekmektedir<sup>7</sup>.

Bu çalışma ile, ülke genelinde laboratuvar kalite güvence sistemine dayalı olarak ilaca dirençli TB olgularının seyrinin izlendiği, direnç yükünün belirlendiği ve laboratuvarların kapasitelerinin değerlendirilip geliştirildiği Tüberküloz Laboratuvar Sürveyans Ağı'nın kurulması amaçlanmıştır. Bu amaca ulaşmak için, sürveyansın temel bileşenleri olan bölge temsiliyetinin sağlanması, epidemiyolojik veri ile laboratuvar verisinin eşleştirilmesi ve laboratuvar kalite güvence sisteminin sağlanması hedeflenmiştir. Bu kapsamda "Tüberküloz Laboratuvar Sürveyans Ağı (TuLSA)"nın kurulması için çalışmalar Ankara ilinde 1 Ocak 2011'de pilot çalışma olarak başlatılmış ve bu çalışmadan elde edilen deneyimler ile sistemin geliştirilmesi sağlanmıştır.

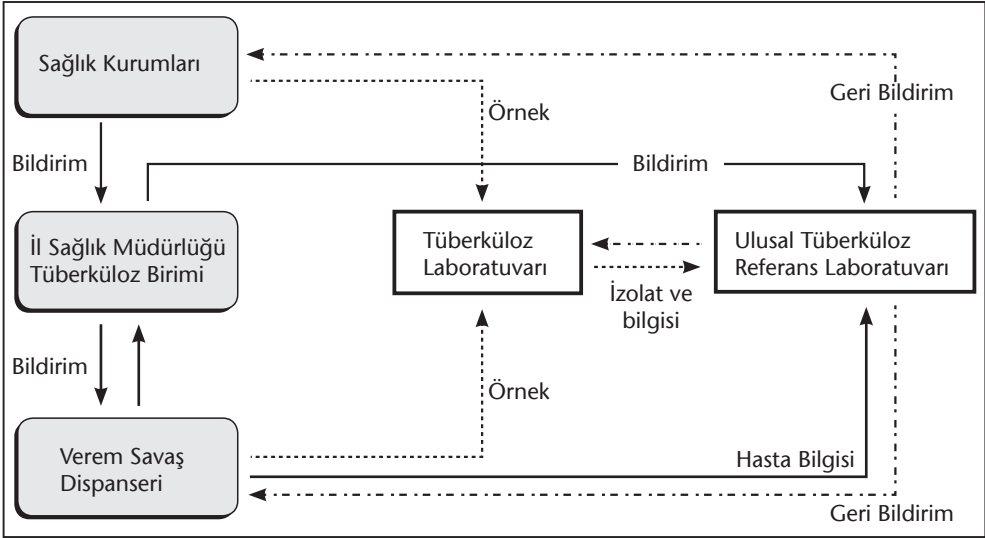
## GEREÇ ve YÖNTEM

Türkiye'de pilot olarak Ankara'da başlatılan TLS kurulum çalışması için ilk olarak bakanlık onayı ile Kasım 2010'da proje koordinasyon ekibi oluşturuldu. Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı (UTRL) koordinasyonunda, Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Ankara Verem Savaş Dispanserleri, İl Sağlık Müdürlüğü, 1 göğüs hastalıkları hastanesi, 1 bölge tüberküloz laboratuvarı, 4 üniversite hastanesi, 1 askeri hastane ve 5 devlet hastanesi olmak üzere toplam 12 laboratuvarın katılımı ile çalışmalar yürütüldü. Ankara ilindeki TB hastalarının %95'den fazlasının bu çalışma ile saptanacağı öngörüldü. Çalışmanın başlangıcında bilgilendirme toplantısı yapıldı; sürveyansın ana bileşenlerini karşılayabilmek için paydaşlar ve sorumlulukları belirlendi.

Bölge temsiliyetinin sağlanması için, ilin tüm TB hastalarının çalışmaya katılması hedeflendi. Ankara İl Sağlık Müdürlüğü Tüberküloz Kontrol Birimine, TB bildirim yapılan tüm hastaların klinik örneklerinin TB kültürü açısından takibi yapıldı; tüm izolatlar ilaç duyarlılık testi (İDT) uygulandı. Epidemiyolojik veri ile laboratuvar verisinin eşleştirilmesi için, epidemiyolojik veriler dispanserlerden aylık olarak, laboratuvar verileri haftalık olarak formlarla toplandı. Toplanan bilgilerin aylık olarak analizleri yapıldı ve eksiklikler dispanser veya laboratuvarla görüşülerek tamamlandı. Laboratuvar kalite güvence sisteminin sağlanması için kapasite değerlendirme ve geliştirme çalışmaları yürütüldü<sup>8</sup>.

Veri analizinde, 1 Ocak-31 Aralık 2011 tarihleri arasında bildirim yapılan hastalar irdelendi; 3 aydan uzun zamandır Ankara ilinde yaşayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bildirimler TB biriminden UTRL'ye günlük olarak iletildi, hastaların izolatları haftalık olarak laboratuvarlardan toplandı (Şekil 1).

UTRL'de kültür pozitif tüm akciğer izolatları ilk önce *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTC) açısından doğrulandı, sonra hem genotipik hem de fenotipik olarak ilaç direnci açısından test edildi. Tüm izolatlar GenoType MTBDRplus (Hain Life Science GmbH, Almanya) ters hibridizasyon testi ile izoniyazid (H) ve rifampisin (R) direnci açısından genotipik olarak ve otomatize MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube, Becton



Şekil 1. Veri ve izolat akış şeması.

Dickinson, ABD) sistemi ile H, R, streptomisin (S), etambutol (E) ve pirazinamid (Z) direnci açısından fenotipik olarak değerlendirildi<sup>9,10</sup>. HR direnci saptanan izolatlar GenoType MTBDRsl (Hain Life Science GmbH, Almanya) ters hibridizasyon testi ile E, aminoglikozid siklik peptid ve florokinolon direnci açısından genotipik olarak ve Löwenstein Jensen (LJ) proporsiyon yöntemi ile sikloserin, etionamid, kapreomisin, kanamisin, paraaminosalisilik asit, ofloksasin ve tiasetazon direnci açısından fenotipik olarak değerlendirildi<sup>9,11</sup>. Hasta sonuçları bekletilmeden laboratuvarlar ve TB birimi ile paylaşıldı. Ayrıca izolatlara epidemiyolojik analiz için spoligotiplendirme ve MIRU/VNTR uygulandı<sup>12</sup>.

Çalışma verileri, Epi Info 3.5.3. programı kullanılarak tanımlayıcı analizler yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde; yüzde dağılımları, olgu hızı, olası risk faktörlerini değerlendirmek için %95 GA (Güven Aralığı), %5 hata payı, OR (Odds Ratio) hesaplamaları kullanıldı.

## BULGULAR

Ankara ilinde 2011 yılında bölgesel TLS kurulması çalışmalarına başlanmış, bu çalışmalar her yıl genişletilerek devam ettirilmiştir. Laboratuvarlarda kalite güvence sisteminin sağlanması için, laboratuvar kalite değerlendirmesi ve geliştirilmesi faaliyetleri yürütülmüştür. Kalitenin değerlendirilmesi için İDT çalışan 5 laboratuvarın tüm sonuçları kontrol edilmiş ve tüm laboratuvarlara yerinde değerlendirme ziyareti yapılmıştır. Laboratuvarlara dış kalite değerlendirme yapabilmek için mikroskopi, kültür, tür tanımlama ve İDT panel testlerinin hazırlıklarına başlanmıştır. Kalitenin geliştirilmesi için mevzuat ve tanı rehberi çalışmaları başlatılmış, 12 katılımcı laboratuvarın en az bir uzman ve bir teknik personeli olmak üzere toplam 40 kişiye 5 günlük uygulamalı eğitim verilmiştir.

1 Ocak-31 Aralık 2011 tarihleri arasında Ankara İl Sağlık Müdürlüğü Tüberküloz Şubesi'ne bildiri yapılan toplam 1276 hasta incelemeye alınmış, bunların 335'i akciğer TB, 405'i akciğer dışı tüberküloz (AD-TB) olarak saptanmıştır. TB olarak bildirilen 8 olgunun TB-dışı mikobakteri (TDM) olduğu, 434 hastanın il dışı, 37 olgunun 2010 yılı hastası olduğu ve bildiri yapılan 57 olgunun TB olmadığı tespit edilmiştir (Tablo I). Akciğer TB olgularının bildirimleri değerlendirildiğinde; göğüs hastalıkları hastanesinden 193 (%57.6) hastanın bildirildiği, bunların 45'inin (%13.4) sadece göğüs hastalıkları hastanesinden bildirildiği geri kalanın ise aynı zamanda farklı kurumlardan da bildirildiği tespit edilmiştir. Dispanserlerden ise 277 (%82.7) hasta bildiri yapıldığı, bu hastalardan 38'inin bakteriyolojik tanı olduğu, 57 (%17) hastanın sadece dispanserlerden bildirildiği tespit edilmiştir.

Akciğer TB olgularının (n= 335) %32.5'i kadın, %67.5'i erkek olarak saptanmış; olguların çoğunun 25-44 (%29) ve 45-64 (%34.9) yaş gruplarında olduğu, ancak 100.000 nüfusta olgu bulma hızı değerlendirildiğinde 65 yaş üstünde (%16) olguların daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir. Yaş ortalaması  $43.4 \pm 20$  yıl olarak saptanmıştır. Akciğer TB olgularının demografik ve klinik özellikleri Tablo II'de verilmiştir.

Akciğer TB olgularından (n= 335), yaşlı ve çocuk olan sadece 7'sinden örnek alınamamış, 328'inden en az iki örnek alınmıştır. Bir hastadan alınan ortalama örnek sayısı  $3.3 \pm 2.9$  (ortanca 2, en az 0, en çok 17) olarak tespit edilmiştir. 328 örneğin 327'sine yayma mikroskopisi ve kültür ekimi yapılmış, tüm akciğer TB olgularının %71.9'u bakteriyolojik tanı almıştır. Kültür negatif olguların çalışılan örnek sayısı ortalaması  $5.7 \pm 4.0$  (ortanca 5, en az 0, en çok 15) olarak tespit edilmiştir. Akciğer TB olgularının %54.9'nun yayma pozitif, %68.3'nün kültür pozitif olduğu tespit edilmiştir. Tanı yöntemine göre dağılım Şekil 2'de verilmiştir. Kültür pozitif akciğer TB olgularının izolat dağılımları kurum tipine göre değerlendirildiğinde, 184 (%80.3) hasta izolatının göğüs hastalıkları hastanesinden geldiği tespit edilmiştir. Bölge TB laboratuvarından gelen izolat sayısı 62 olmakla birlikte, bunların sadece 21'i (%9.1) başka bir kurumdan gönderilmemiş, bölge laboratuvarı tarafından yollanan 41 izolat en az bir laboratuvarında daha izole edilmiş ve UTRL'ye yollanmıştır.

**Tablo I. Tüberküloz (TB) olgu bildirimlerinin dağılımı.**

		Sayı (%)
Akciğer TB	Ankara, 2011 olgusu	335 (26.2)
	TB-dışı mikobakteri	8 (0.6)
	Başka ilin hastası	434 (34.1)
	2010 olgusu	37 (2.9)
Akciğer dışı TB		405 (31.7)
TB değil		57 (4.5)
Genel toplam		1276 (100)

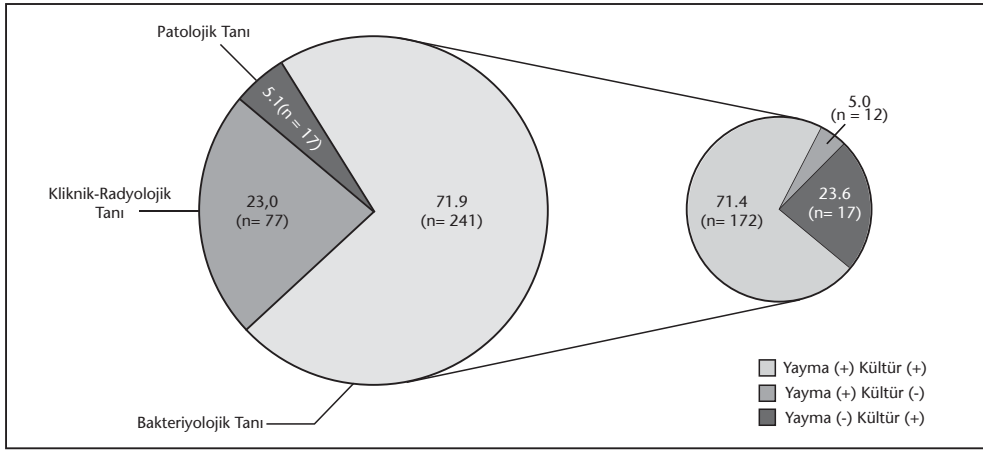
**Tablo II. Akciğer Tüberkülozu Olgularının Demografik ve Klinik Özellikleri (n= 335)**

		Sayı (%)	Olgu hızı / 100.000
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	109 (32.5)	4.5
	Erkek	226 (67.5)	9.2
<b>Yaş grubu (Yıl)</b>	0-4	12 (3.6)	3.4
	5-14	8 (2.4)	1.1
	15-24	47 (14)	4.4
	25-44	97 (29)	4.5
	45-64	117 (34.9)	2.7
	≥ 65	54 (16.1)	16
	<b>Eğitim durumu</b>	Okuma yazma bilmiyor	39 (11.6)
Okuma yazma biliyor		23 (6.9)	3.5
İlkokul		99 (29.6)	12.7
Ortaokul		50 (14.9)	19
Lise		81 (24.2)	8.1
Yüksekokul		22 (6.6)	6.9
Üniversite		21 (6.3)	8.2
<b>Uyruk</b>	TC	331 (98.8)	-
	Yabancı	4 (1.2)	-
<b>Kronik hastalık</b>	Sigara	143 (42.7)	-
	Alkol	44 (13.1)	-
	Malnütrisyon	22 (6.6)	-
	Kronik akciğer hastalığı	38 (11.3)	-
	Diğer	29 (8.7)	-
<b>HIV pozitif</b>		2 (0.6)	-
<b>Ölüm</b>		20(6)	-

Olgu tanımları değerlendirildiğinde, akciğer TB olgularının %94.6'sı, kültür pozitif olguların ise %93'ü yeni olgudur (Tablo III).

Kültür pozitif 229 akciğer TB olgu izolatının tümüne İDT yapılmış; olguların %3.5'inde ÇİD-TB tespit edilmiştir. Olguların 207'sinin (%90.4) test edilen 5 ilaca da duyarlı olduğu izlenmiştir. Direncin olgu tanımına göre dağılımı Tablo IV'de verilmiştir. ÇİD-TB olguların tamamına ikinci seçenek İDT uygulanmış, direnç tespit edilmemiştir.

Kültür pozitif 229 olgunun 8'inde (%3.5) ÇİD-TB tespit edilmiştir. ÇİD-TB görülme oranı yeni olgularda %1, önceden tedavi görmüş olgularda ise %37.5'dir. ÇİD-TB olguları önceden tedavi alma durumuna göre karşılaştırıldığında; önceden tedavi görmüş ol-



Şekil 2. Akciğer tüberkülozu olgularının tanı yöntemi ve bakteriyolojik tanı dağılımı, Ankara, 2011 (n= 335)

Tablo III. Akciğer Tüberkülozunun (AC-TB) Olgu Tanımına Göre Dağılımı

	AC-TB	Kültür (+) AC-TB
	Sayı (%)	Sayı (%)
Yeni olgu	317 (94.6)	213 (93)
Nüks olgu	11 (3.3)	10 (4.4)
Tedavi başarısızlığından gelen olgu	2 (0.6)	2 (0.9)
Tedaviyi terkten dönen olgu	5 (1.5)	4 (1.7)
Kronik olgu	-	-
Toplam	335 (100)	229 (100)

gularında ÇİD-TB olma olasılığı yeni olgulara göre 63.3 kat daha fazladır (Tablo V). ÇİD-TB olgularının %25'i, ÇİD-TB olmayan olguların ise %0.5'i yabancı uyrukludur.

Akciğer TB olgularının tedavi sonuçları 2 yıl sonra değerlendirilmiş ve tedavi başarısı tüm akciğer olgularında %91.9, mortalite oranı ise %6 olarak saptanmıştır (Tablo VI). Olguların ölüm sebebi; akciğer kanseri (n= 6), diğer kanserler (n= 3), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (n= 2), kalp yetmezliği (n= 2) ve serebrovasküler oklüzyon (n= 1) olarak tespit edilmiş, 6 kişinin ölüm nedenine ulaşılamamıştır.

Kültürde üreyen MTC suşlarının 221'ine spoligotiplendirme analizleri yapılmış ve suşların tamamının 9 küme içerisinde dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Küme genişliği 3-105 arasında değişmektedir. Özgül profil gösteren suş bulunamamıştır. Kümeleşme oranı %100 olarak saptanmıştır. *M.tuberculosis* suşlarının SIT (Spoligotype International Type) ve spoligoailelerine göre dağılımı Tablo VII'de verilmiştir. SIT 41 en sık saptanan spoligotip olup suşların %47.5'ini içermektedir. Beş suş SpolDB veri bankasında bulunan herhangi bir SIT numarasıyla örtüşmemiş ve yeni spoligotip olarak saptanmıştır.



**Tablo IV. Akciğer Tüberkülozu Olgularının Direnç Durumu (n= 229)**

		Yeni olgu	Önceden tedavi görmüş olgu*
		Sayı (%)	Sayı (%)
İDT yapılan		213 (100)	16 (100)
Tüm ilaçlara duyarlı		197 (92.5)	10 (63.5)
Herhangi ilaca direnç	H	8 (3.8)	6 (37.5)
	R	2 (0.9)	6 (37.5)
	S	8 (3.8)	4 (25)
	E	1 (0.5)	4 (25)
	Z	3 (1.4)	5 (31.3)
Tek ilaca direnç	H	5 (2.4)	-
	R	-	-
	S	6 (2.8)	-
	E	-	-
	Z	2 (0.9)	-
Toplam		13 (6.1)	-
Çok ilaca direnç	HR	-	-
	HRS	1 (0.5)	-
	HRE	-	1 (6.3)
	HRZ	1 (0.5)	1 (6.3)
	HRSE	-	-
	HRSZ	-	1 (6.3)
	HREZ	-	-
	HRSEZ	-	3 (18.7)
Toplam		2 (1)	6 (37.5)
Saptanan diğer direnç paternleri			
	HSE	1 (0.5)	-

\* Nüks, tedavi başarısızlığından gelen, tedaviyi terkten dönen ve kronik olguları kapsamaktadır.  
İDT: İlaç duyarlılık testi, H: İzonyazid, R: Rifampisin, S: Streptomisin, E: Etambutol, Z: Pirazinamid.

MIRU-VNTR sonuçlarına göre, akciğer TB izolatlarının %83.7'si (185/221) özgül profil göstermiştir. Küme sayısı 9, her bir küme genişliği 4 ve kümeleşme oranı %16.3 olarak saptanmıştır. Kümeleşen suşların tamamı HRSEZ'ye duyarlı bulunmuştur. Çok ilaca dirençli özelliği gösteren 8 izolatın tamamı özgül MIRU-VNTR profili göstermiştir.

## TARTIŞMA

Anti-TB ilaç direnci, laboratuvar süreyansının temel bileşenleri olan bölge temsiliyetinin sağlanması ve epidemiyolojik veri ile laboratuvar verisinin eşleştirilmesinde önemli rolü olan bildirim sisteminin işlerliği, toplanan verinin doğruluğu ve kurumlar arası aktarımı izlenerek değerlendirilmektedir<sup>2</sup>. 2011 yılında Ankara'da başlatılan pilot çalışma

**Tablo V. Akciğer Tüberkülozu Olgularında Çok İlaça Direnç için Risk Faktörleri (n= 229)**

		ÇİD-TB		OR	%95 Güven aralığı	P değeri		
		Var	Yok					
		Sayı (%)	Sayı (%)					
<b>Olgu tanımı</b>	Yeni olgu	2 (0.9)	211 (99.1)	63.3	11.3-354	< 0.001		
	Önceden tedavi görmüş olgu	6 (37.5)	10 (62.5)					
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	3 (4.2)	69 (95.8)	1.0		> 0.05		
	Erkek	5 (3.2)	152 (96.8)					
<b>Yaş Grubu (Yıl)</b>	0-4	–	3 (100)	ref				
	5-14	–	2 (100)					
	15-24	3 (8.8)	31 (91.2)				1.0	> 0.05
	25-44	3 (4)	72 (96)				1.0	> 0.05
	45-64	1 (1.3)	74 (98.7)				1.0	> 0.05
	≥ 65	1 (2.5)	39 (97.5)				1.0	> 0.05

**Tablo VI. Akciğer Tüberkülozu Olgularının Tedavi Sonuçları (n= 335)**

	Tedavi başarısı	Tedavi başarısızlığı	Tedavi terk	Ölüm
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
<b>Olgu tipi</b>				
Yeni olgu	292 (92.1)	1 (0.3)	4 (1.3)	20 (6.3)
Önceden tedavi görmüş olgu	16 (88.9)	–	2 (11.1)	–
<b>Tanı tipi</b>				
Bakteriyolojik	219 (90.9)	1 (0.4)	5 (2.1)	16 (6.6)
Klinik / radyolojik	72 (93.5)	–	1 (1.3)	4 (5.2)
Patolojik	17 (100)	–	–	–
<b>Toplam</b>	<b>308 (91.9)</b>	<b>1 (0.3)</b>	<b>6 (1.8)</b>	<b>20 (6)</b>

ile "Tüberküloz Laboratuvar Sürveyans Ağı (TuLSA)"nın oluşturulma adımları atılmış ve ilk kez DSÖ Küresel Tüberküloz Raporu 2012'de ülkemize ait bölgesel tüberküloz laboratuvar sürveyans verisinin yayınlanması sağlanmıştır<sup>13</sup>. Ayrıca laboratuvarların kapasitesinin değerlendirildiği ve kapasitelerinin geliştirilmesine katkıda bulunmayı hedefleyen TuLSA çalışma programı oluşturulmuştur. Çalışmalar sırasında tespit edilen sorunlar ilgili kurumlar ile paylaşılmış, kurulması planlanan laboratuvar sürveyansı için uygun altyapı oluşturulmaya çalışılmıştır.

**Tablo VII. Akciğer Tüberkülozu İzolatlarının SIT ve Spoligo aileleri (n= 221)**

Spoligo oktal kod	Spoligo ailesi	SIT	İzolat sayısı (%)
777777404760771	LAM7_TUR (Türkiye ailesi)	41	105 (47.5)
77777777760771	T1	53	41 (18.5)
03763777760771	T1	284	26 (11.7)
77777777720771	H3	50	21 (9.5)
77777404760731	LAM7_TUR (Türkiye ailesi)	1261	11 (4.9)
000000007760771	T1	4	5 (2.2)
477777661760371	Yeni	–	5 (2.2)
776177770000000	U	608	4 (1.8)
00000000003771	Beijing	1	3 (1.3)

Pilot çalışmada, İl Sağlık Müdürlüğü Tüberküloz Birimi'ne sağlık kurumlarından bildirim yapılan TB hastalarının örneklerinin takibi yapılmıştır. TB hastalarının %80'inin Ankara'da Göğüs Hastalıkları Hastanesinden bildirildiği görülmüştür. Bu takip ile Ankara'da bakteriyolojik tanı amacıyla akciğer TB hastalarının %97.9'undan örnek alındığı ve örnek ortalamasının 3.26 olduğu tespit edilmiştir. Tüm akciğer olgularında bakteriyolojik tanımlama oranı %71.9; yayma pozitiflik oranı %54.9 ve kültür pozitiflik oranı %68.3 olarak belirlenmiştir. Türkiye Verem Savaşı Raporu'na göre; ülkemizde 2010 yılında akciğer TB olgularının %69.4'üne kültür yapılmış ve olguların %55.6'sı kültür pozitif bulunmuştur<sup>14</sup>. Laboratuvar sürveyansı ile akciğer TB olgularının kültür pozitiflik oranında artış olduğu gözlenmiştir. DSÖ Avrupa Bölgesinde akciğer TB olgularının %58.8'inin bakteriyolojik tanı aldığı DSÖ TB raporunda belirtilmektedir<sup>4</sup>. TB'dan yoksun bir dünyayı amaçlayan DSÖ'nün "Stop TB" stratejisinde, 2015 yılına kadar tüm dünyada akciğer TB olgularının %70'ine bakteriyolojik tanı konulması hedeflenmektedir<sup>15</sup>. TB'ü kontrol altına almak için önemli bir bileşen olan bakteriyolojik tanı oranı Ankara'da sağlanmıştır.

Laboratuvarlardan yollanan izolatların, sağlık kurumlarından bildirim olup olmadığı haftalık olarak kontrol edilmiş, bildirim olmayan hastalar il koordinatörlüğüne bildirilmiştir. Bu takip ile kültür pozitif örneği bulunan sekiz ölüm olgusunun bildirim ve dispanser kaydının olmadığı tespit edilmiştir. Ek olarak izolatların kontrolü sırasında, TB olarak bildirilen sekiz olgunun TDM olduğu, bunlardan ikisinin ÇİD-TB olarak dispanser kaydına girdiği tespit edilmiştir.

Akciğer tüberkülozu (AC-TB) olgularının demografik verileri değerlendirildiğinde; %67.5'inin erkek olduğu, olguların 25-44 ve 45-64 yaş gruplarında kümelenme gösterdiği, ancak olgu hızı değerlendirildiğinde 65 yaş üstünde ve 15-24 ve 25-44 yaş gruplarında hızın daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo II). Türkiye geneli için AC-TB olgularının yaş ve cinsiyet dağılımına bakıldığında çalışmamızla benzer bir dağılım olduğu gözlenmiştir<sup>14</sup>. Çalışmamızda TB yaş ortalaması 43.4 yıl olup, farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuş, farklı olarak Etiyopya'dan yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 26 olarak bildirilmiştir<sup>3,16,17</sup>.

Çalışmamız sonucunda AC-TB olgularının %94.6'sının yeni olgu olduğu saptanmıştır (Tablo III). Türkiye genelinde 2010 yılında AC-TB olgularının %88.7'si yeni olgu, %11.3'ü önceden tedavi görmüş olgu iken, Ankara'da önceden tedavi görmüş olgu oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir<sup>14</sup>. Çalışmamızda kültür pozitif 229 izolatın tamamına İDT uygulanmış ve %3.5'inde ÇİD-TB tespit edilmiştir. Bu oranın yeni olgularda %1, önceden tedavi görmüş olgularda %37.5 olduğu belirlenmiş; ÇİD-TB görülme riskinin, önceden tedavi görmüş olgular ile yabancı uyruklu olgularda artmış olduğu izlenmiştir (Tablo V). Dünyada ÇİD-TB oranına bakıldığında; yeni ve önceden tedavi almış olgularda sırasıyla %3.5 ve %20.5 olduğu görülmekte; DSÖ Avrupa Bölgesinde ise bu oranlar ülkemizden daha yüksek olmak üzere sırasıyla %14 ve %44 olarak verilmektedir<sup>4</sup>. ÇİD-TB risk faktörlerinin değerlendirildiği pek çok çalışmada benzer şekilde önceden tedavi görmüş olma ve yabancı ülke doğumlu olma risk faktörü olarak belirtilmiştir<sup>17-20</sup>.

DSÖ Stop TB stratejisinde, bakteriyolojik tanıya ek olarak AC-TB olgularının %85'inin başarı ile tedavisi hedeflenmektedir. Ankara ilinde 2011 yılında yapılan çalışma ile 2 yılın sonunda AC-TB olgularının tedavi sonuçları değerlendirilmiş ve tedavi başarısı tüm olgularda %91.9 olarak tespit edilmiştir (Tablo VI). Türkiye geneline bakıldığında da benzer bir başarı (%89.7) olduğu görülmektedir<sup>14</sup>. Dünya genelinde ise tedavi başarısının %86, Avrupa Bölgesinde %75 olduğu ifade edilmektedir<sup>4</sup>. Ülkemiz dispanser çalışmalarının, tedavinin tamamlanması noktasında oldukça başarılı olduğu söylenebilir.

Moleküler epidemiyoloji çalışmaları ile, MTC suşlarının dokuz küme içerisinde dağılım gösterdiği, her bir küme genişliğinin dört ve kümeleşme oranının %16.3 olduğu saptanmıştır. MIRU-VNTR sonuçlarına göre izolatların %83.7'si özgül profil göstermiş ve il içerisinde belirgin bir kümelenmenin olmadığı tespit edilmiştir. Kümeleşen suşların tamamı HRSEZ'ye duyarlı bulunmuş, ÇİD-TB izolatlarının tamamı özgül MIRU-VNTR profili göstermiştir. ÇİD-TB olguları içinde bir bulaş olmadığı, bulaşın duyarlı suşlar ile olduğu öngörülmüştür. Spoligotiplendirme yapılan suşların %47.5'nin SIT 41 olduğu, beş suşun SpolDB veri bankasında bulunan herhangi bir SIT numarasıyla örtüşmediği ve yeni spoligotip olduğu saptanmıştır. 2000-2004 yıllarında Malatya'dan Durmaz ve arkadaşlarının<sup>12</sup> yaptığı çalışmada da SIT 41'in baskın tip olduğu gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamız bir ilin bir yılı ait tüm olgularının incelendiği ilk ve tek çalışmadır.

Ankara'da yürütülen bu pilot çalışma ile ülke genelinde laboratuvar kalite güvence sistemine dayalı ilaca dirençli TB olguların seyrinin izlendiği ve direnç yükünün belirlendiği TuLSA oluşturulmuştur. Ayrıca sürveyansın temel bileşenleri olan bölge temsiliyetinin sağlanması, epidemiyolojik veri ile laboratuvar verisinin eşleştirilmesi ve laboratuvar kalite güvence sisteminin sağlanması hedefine tüm ülke çapında ulaşmayı sağlayacak sistem kurulmuştur. Bu sistem ile ilk kez 2011 DSÖ Küresel TB raporunda Türkiye için bölgesel laboratuvar sürveyans verisi, 2012 raporunda ise ulusal veri yayınlanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC. Drug-resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD Global Surveillance Project. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Clin Infect Dis 1997; 24 (Suppl 1): S121-30.
2. Jain A, Mondal R. Extensively drug-resistant tuberculosis: current challenges and threats. FEMS Immunol Med Microbiol 2008; 53(2): 145-50.
3. Abebe G, Abdissa K, Abdissa A, et al. Relatively low primary drug resistant tuberculosis in southwestern Ethiopia. BMC Res Notes 2012; 5: 225.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
5. Zignol M, van Gemert W, Falzon D, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. Bull World Health Organ 2012; 90(2): 111-9.
6. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44286>
7. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis, 2009. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44206>
8. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/2009/surveillance\\_guidelines/en/](http://www.who.int/tb/publications/2009/surveillance_guidelines/en/)
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardiae, and other aerobic Actinomycetes. Approved Standard M24-A2, Second Edition, 2011. CLSI, Wayne, PA. Available at: [http://shop.clsi.org/c.1253739/site/Sample\\_pdf/M24A2\\_sample.pdf](http://shop.clsi.org/c.1253739/site/Sample_pdf/M24A2_sample.pdf)
10. Koh WJ, Ko Y, Kim CK, Park KS, Lee NY. Rapid diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance using a MGIT 960 system. Ann Lab Med 2012; 32(4): 264-9.
11. Kam KM, Sloutsky A, Yip CW, et al. Determination of critical concentrations of second-line anti-tuberculosis drugs with clinical and microbiological relevance. Int J Tuberc Lung Dis 2010; 14(3): 282-8.
12. Durmaz R, Zozio T, Gunal S, Allix C, Fauville-Dufaux M, Rastogi N. Population-based molecular epidemiological study of tuberculosis in Malatya, Turkey. J Clin Microbiol 2007; 45(12): 4027-35.
13. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2012. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf)
14. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı. Türkiye’de Verem Savaşı 2012 Raporu. Erişim: [http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/Dokumanlar/raporlar/turkiyede\\_verem\\_savasi\\_2012\\_raporu.pdf](http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/Dokumanlar/raporlar/turkiyede_verem_savasi_2012_raporu.pdf)
15. World Health Organization. The Stop TB Strategy, 2006. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_HTM\\_STB\\_2006.368\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_STB_2006.368_eng.pdf?ua=1)
16. Deng Y, Wang Y, Wang J, et al. Laboratory-based surveillance of extensively drug-resistant tuberculosis, China. Emerg Infect Dis 2011; 17(3): 495-7.
17. Ruesen C, van Gageldonk-Lafeber AB, de Vries G, et al. Extent and origin of resistance to antituberculosis drugs in the Netherlands, 1993 to 2011. Euro Surveill 2014; 19(11). pii: 20738.
18. Chen YT, Lee JJ, Chiang CY, et al. Effective interventions and decline of antituberculosis drug resistance in Eastern Taiwan, 2004-2008. PLoS One 2012; 7(2): e31531.
19. Al-Hajoj S, Varghese B, Shoukri MM, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance in Saudi Arabia: findings of the first national survey. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57(5): 2161-6.
20. Minion J, Gallant V, Wolfe J, Jamieson F, Long R. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Canada 1997-2008: demographic and disease characteristics. PLoS One 2013; 8(1): e53466.