

# Türkiye’de Tüberküloz İlaçlarına Direnç Sorununun 1984-1989 ve 1990-1995 Yılları İçin Karşılaştırılması: Meta-Analiz

Nuray Yolsal<sup>1</sup>, Gönül Malat<sup>2</sup>, Rian Dişçi<sup>1</sup>, Meral Örkün<sup>1</sup>, Zeki Kılıçaslan<sup>3</sup>

**Özet:** Ülkemizde tüberküloz ilaçlarına direnç tüberküloz kontrolünde en önemli problemlerden biridir. Retrospektif olarak yapılan bu meta-analiz çalışmasında, streptomisin, rifampisin, izoniazid, etambutol, pirazinamid ve tioasetazon gibi antitüberküloz ilaçlara kültür-pozitif olgulardaki direnç sıklıkları 1984-1989 ve 1990-1995 yılları için analiz edilmiştir. 21 makale ve 27 959 suş analize dahil edilmiştir. 1984-1989 yıllarında total direnç oranları streptomisin, rifampisin, izoniazid ve etambutol için sırasıyla %22.5, %22.3, %27.8 ve %7.8; primer direnç oranları %8.8, %5.7, %14.4 ve %2.2; sekonder direnç oranları %24.6, %23.1, %34.1 ve %13.3 olarak belirlenmiştir. 1990-1995 yıllarında total direnç oranları streptomisin, rifampisin, izoniazid ve etambutol için %17.9, %22.1, %23.8 ve %7.7; primer direnç oranları %10.1, %8.9, %8.8 ve %3.0; sekonder direnç oranları %17.7, %31.9, %30.9 ve %13.7’dir. İki dönemin sonuçları karşılaştırıldığında bazı ilaçlarda istatistiksel olarak önemli bulunan farklılıklar belirlenmiştir. Ancak bu sonuçlar gerçek durumu yansıtmaktan uzaktır. Verilerin sunulduğu araştırmaların sunum kalitesi, veri toplama özellikleri ve laboratuvar olanakları (personel ve ekipman) yönünden doğrulukları tartışılmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Tüberküloz, primer ilaç direnci, sekonder ilaç direnci.

**Summary:** The comparison of 1984-1989 and 1990-1995 years of drug-resistant tuberculosis in Turkey: a meta-analysis. Drug resistance is a major a problem in the control of tuberculosis which has a high prevalence in the Turkey. In this retrospective meta-analysis, the prevalence of resistance to antituberculosis drugs, isoniazid, rifampin, streptomycin, ethambutol, pyrazinamide and thioacetazone was examined in culture-positive tuberculosis cases for the comparison of 1984-1989 and 1990-1995 years. 21 articles and data from 27 959 strains have been reviewed and analysed in this meta-analysis. For the 1984-1989 years, total resistance rates against streptomycin, rifampicin, isoniazid and ethambutol have been found to be 22.5%, 22.3%, 27.8% and 7.8%, these of primary resistance 8.8%, 5.7%, 14.1% and 2.2%, these of secondary resistance 24.6%, 23.1%, 34.1% and 13.3%, respectively. For the 1990-1995 years, total resistance rates against streptomycin, rifampicin, isoniazid and ethambutol have been found to be 17.9%, 22.1%, 23.8% and 7.7%, these of primary resistance 10.1%, 8.9%, 8.8% and 3.0%, these of secondary resistance 17.7%, 31.9%, 30.1% and 13.7%, respectively. The comparison of two periods shows that the high prevalence of total, primary and secondary drug resistance have some significant changes. However, clearness of these results should be discussed for the respect of quality of laboratory equipment and personnel, paper results and researcher bias.

**Key Words:** Tuberculosis, primary drug resistance, secondary drug resistance.

## Giriş

Tüberküloz ülkemizde ve dünyada morbidite ve mortalite açısından hâlâ önemini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, 1990-2000 yılları arasında eski olgulara yaklaşık 88 milyon yeni tüberküloz olgusu ekleneceğini ve aynı sürede 30 milyon kişinin de tüberkülozdan öleceğini tahmin etmektedir (1). Ülkemizde tüberküloz epidemiyolojisi ile ilgili gerek kayıtlar gerekse yapılan araştırmalar çoğu zaman gerçek durumu yansıtmaktan uzaktır. Verem Savaşı Daire Başkanlığının verilerine göre 1992’de 25 455 yeni olgu belirlenmiştir ve tüberküloz insidansı yüz binde 42’dir (2). Yaklaşık 12-15 milyon kişilik bir enfeksiyon havuzunun varlığı ve bu infekte kitleden her yıl 30-40 bin yeni olgunun ortaya çıktığı dikkate alınır, ülkemizde tüberkülozun bir sorun olarak önemini koruduğunu kabul etmek gerekmektedir (3).

Tüberküloz aslında uygun ilaç kombinasyonlarının yeterli doz ve sürede düzenli kullanılması ile tedavi edilebilen bir hastalıktır. Ancak ülkemiz gibi tüberküloz prevalansının yüksek olduğu birçok gelişmekte olan ülkede tedaviye yönelik uygulamalardaki çeşitli hata ve aksaklıklar tüberküloz ilaçlarına direnç gelişimine neden olmaktadır.

Tüberküloz ilaçlarına karşı direnç, primer ve sekonder direnç

olarak sınıflandırılmaktadır. Primer direnç, henüz tüberküloz ilaçlarını kullanmamış taze tüberkülozlu bir hastada tedaviye başlamadan önce saptanan ilaç direncidir. Ülkemizde hastaların genellikle daha önce kullandıkları ilaçları bilmemesi, hatırlamaması, saklaması, nonspesifik enfeksiyonların tedavisinde spesifik ve nonspesifik ilaçların birlikte kullanılması gibi nedenlerle başlangıçta dirençle karşılaşmaktadır. Bu dirence primer direnç yerine başlangıç direnci demek daha uygun görünmektedir. Sekonder direnç ise başlangıçta tüberküloz ilaçlarına duyarlı basillerle infekte olmuş bir hastada, uygun olmayan ilaç kombinasyonları, kullanım süresinin yetersizliği ya da hastanın tedaviye uyumsuzluğu gibi nedenlerle basil popülasyonunda ilaca karşı dirençli doğal mutantların çoğalması sonucu gelişen dirençtir (4-6).

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda direnç oranları oldukça yüksek, fakat farklı oranlarda belirlenmiştir. Bu çalışmalarda direnç bulguları arasında saptanan farklılıklar, büyük ölçüde değişik direnç ölçütlerinin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Uçan (7) tarafından yapılan bir araştırmada, 1953-1994 dönemini kapsayan konuyla ilgili çalışmalar toplanmış, 105 yayın ve 135 679 suşla ilgili direnç verileri üzerinde ortalama, standard sapma, korelasyon ve lineer regresyon analizleri yapılmıştır. Primer direnç oranları streptomisin, rifampisin, izoniazid ve etambutolde sırası ile %16, 13, 12 ve 3; sekonder dirençler %30, 25, 35 ve 10; toplam dirençler ise %31, 22, 34 ve 7 olarak bulunmuştur.

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(2) Beko Elektronik A.Ş. İşyeri Hekimi, İstanbul

(3) İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

Meta-analiz, bir olayı incelemek için değişik yer ve zamanlarda farklı yöntemler kullanılarak yapılmış birbirinden bağımsız araştırmaların benzer olan ve olmayan sonuçlarını birleştirme temeline dayalı istatistiksel bir sentezleme tekniğidir. Amaç mevcut çalışmalarını bir araya getirerek örnek büyüklüğünü artırma yolu ile olayı etkilediği düşünülen bir ya da daha fazla bağımsız değişkenin etki derecesi hakkında bir ölçü belirlemek, sağlıklı tahminler üretmek ve tutarsız araştırma sonuçlarındaki belirsizlikle ilgili bir karar verebilmektir. Tekniğin yararı, mevcut ve değişik bulgulardan yola çıkarak incelenen olayla ilgili ortak ve genel bir yargıya ulaşılabilişini kolaylaştırması ve gelecekte yapılacak yeni çalışmalara yol gösterici, yönlendirici temel sağlamasıdır (8,9).

Ülkemizde tüberküloz ilaçlarına direnç konusunda yayımlanan araştırmalardan yararlanılarak, 1984-1989 ve 1990-1995 yılları için tüberküloz ilaçlarına direncin meta-analiz ile belirlenmesi ve karşılaştırılması amacıyla bu araştırma yürütülmüştür.

### Yöntemler

Kullanılan ilaç rejimleri, tedavi düzeni, laboratuvar olanakları gibi unsurların direnç oranlarını gerek aynı yıl içinde gerekse yıllara göre değiştirebileceği bilinmektedir. Bu değişimlerden olabildiğince az etkilenmek için araştırmamızda, 1984-1989 yılları ile 1990-1995 yılları arasındaki direnç oranları karşılaştırılmıştır. Türkiye'de tüberküloz ilaçlarına dirençle ilgili 1984-1996 yılları arasında yapılmış ulaşılabilen tüm yayınlar derlenmiştir. Göğüs hastalıkları, tüberküloz, solunum ve infeksiyon hastalıklarına ait süreli yayınlar, kongre kitapları ve makalelerin kaynakçaları taranarak 47 makale belirlenmiştir. Bu 47 makale belirli kriterlere göre notlanmış ve bu kriterleri taşıyan 21 makale meta-analize alınmıştır. Meta-analize alınma kriterleri şunlardır: [1] Çalışmanın retrospektif kayıt taraması niteliğinde olması. [2] Hastane ve sağlık birimlerindeki anti-tüberküloz ilaçlara direnç sıklıklarını saptama amacının varlığı. [3] Çalışmaların 1984-1989 ve 1990-1995 yılları arasındaki dönemleri kapsamaması. [4] Akciğer tüberkülozundan alınan balgam örneklerinden sonuçların bildirimini. [5] Yazarın "dirençli tüberküloz" nitelemesinin varlığı (Yayınların birçoğunda tüberküloz ilaçlarına duyarlılık testlerinde farklı ilaç değerleri kullanıldığı ya da bu değerlerin hiç verilmediği belirlendiğinden meta-analize seçilen araştırmalarda yazarın "dirençli" değerlendirmesi yeterli görülmüştür).

Prospektif sonuçların sunulduğu iki makale, deneysel ilaç karşılaştırmalarını veren 10 makale, mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderilen tüm örneklerin (BOS, idrar vb.) sonuçlarını bir arada veren dört makale, çocuk tüberkülozu ve tüberküloz plörezili olgu bulgularını sunan iki makale ile bulguların sunumu anlaşılır (uygun) olmayan iki makale analize alınmamıştır. Ayrıca araştırma kriterlerini taşıyan ancak bulguları karşılaştırdığımız iki dönemi ayırmadan veren araştırmalar da (yeddi makale) analiz dışı bırakılmıştır.

1984-1989 yılları için 11 (5,10-18,29), 1990-1995 yılları için ise 12 (5,6,13,19-27) araştırma değerlendirmeye alınmıştır. Bu makalelerden elde edilen veriler önce sonuçların karşılaştırılabilmesi için standard bir şekilde getirilmiştir. Sonra primer, sekonder, toplam direnç (en az bir ilaç direnci), tekli ve çoklu ilaç dirençleri başlıkları altında çeşitli tablolarda toplanmıştır. Söz konusu araştırmalar önce kapsadıkları dönem için birleştirildikten sonra sonuçlar homojenlik yönünden çok gözlü düzenlerde  $\chi^2$  testi ile sınanmıştır. Son olarak iki döneme ait sonuçlar dört gözlü düzende  $\chi^2$  testi ile karşılaştırılmış ve sonuçlar yorumlanmıştır.

### Sonuçlar

Meta-analize alınan araştırmalardan elde edilen bulgular üç başlık altında toplanarak sunulmuştur.

**Akciğer Tüberkülozu Olgularıyla İlgili Toplam İlaç Direnci (En Az Bir İlaça Dirençli) Verisi Olan Araştırmaların Değerlendirilmesi** (Tablo 1). Tüberküloz ilaçlarına dirençle ilgili 1984-1989 yılları kapsamında seçim kriterlerimize uyan 11 araştırmadan direnç oranları belirlenmiştir. Her ilaca ayrı ayrı toplam direnç oranları, streptomisin %22.5, izoniazid %27.8, rifampisin %22.3, etambutol %7.8, tioasetazon %6.8 ve pirazinamid için %1.6 bulunmuştur. Toplam 15 717 olgudan %59.4'ünün tüm ilaçlara duyarlı, %40.6'sının en az bir ilaca dirençli olduğu saptanmıştır. İlaçlardan yalnız birine direnç %17.8, iki ilaca direnç %10.4, üç ilaca direnç %6.8, dört ilaca direnç %4.9 ve beş ilaca direnç %2.3 olarak bulunmuştur. Belirtilen yıllar arasında veri sunan makalelerin bulguları homojenlik yönünden test edildiğinde beş ilaç direnci ve tioasetazon direnci haricinde yayımlanan bulgular arasında istatistiksel olarak ileri derecede önemli farklar olduğu görülmüştür.

1990-1995 döneminde her ilaca ayrı ayrı toplam direnç oranları şöyledir: streptomisin %17.9, izoniazid %23.8, rifampisin %22.1, etambutol %7.7, tioasetazon %7.2 ve pirazinamid %6.5'tir. Toplam 12 242 olgudan %62.4'ünün tüm ilaçlara duyarlı olduğu saptanmıştır. İlaçlardan yalnız birine direnç %14.1, iki ilaca direnç %11.1, üç ilaca direnç %7.2, dört ilaca direnç %4.2 ve beş ilaca direnç %2.2 olarak bulunmuştur. Bu dönemi içeren makalelerin verileri homojenlik yönünden test edildiğinde de beş ilaca birden direnç dışında sunulan sonuçlar arasında yine ileri derecede önemlilik gösteren fark olduğu belirlenmiştir.

Her iki dönemin toplam ilaç direnci sonuçları karşılaştırıldığında streptomisin, izoniazid direnci, bir ilaca ve dört ilaca direnç konusunda 1990-1995 yıllarında 1984-1989 yıllarına göre istatistiksel olarak önemli bir azalma görülürken, diğer oranlarda bir değişim belirlenmemiştir.

**Akciğer Tüberkülozu Olgularıyla İlgili Primer İlaç Direnci Verisi Olan Araştırmaların Değerlendirilmesi** (Tablo 2). 1984-1989 döneminde bulgularını primer ve sekonder ilaç direnci ayrımı yaparak sunan dört araştırmadan elde edilen primer direnç oranları streptomisinde %8.8, izoniazidde %14.4, rifampisinde %5.7, etambutolde %2.2'dir. Toplam 368 olgunun 272'si tüm ilaçlara duyarlı iken, %26.1'i en az bir ilaca direnç göstermektedir. İlaçlardan yalnız birine direnç %14.4, iki ilaca direnç %3.8, üç ilaca direnç %2.2, dört ilaca direnç %1.5 olarak bulunmuştur. Söz konusu bulgular kendi aralarında homojenlik yönünden test edildiğinde, toplam primer ilaç direnci dışında sunulan araştırmaların sonuçları birbirleriyle uyumludur.

1990-1995 yılları için, dokuz araştırmadan elde edilen primer direnç oranları streptomisinde %10.1, izoniazidde %8.8, rifampisinde %8.9, etambutolde %3.0'dır. Toplam 2848 olgunun 2309'u tüm ilaçlara duyarlı, %18.9'u en az bir ilaca dirençlidir. İlaçlardan yalnız birine %10.6, iki ilaca %5.8, üç ilaca %2.2, dört ilaca %1.0 ve beş ilaca %0.4 primer direnç bulunmuştur. Bu yıllar arasındaki makalelerin bulguları kendi aralarında homojenlik yönünden test edildiğinde, izoniazid, pirazinamid, üç, dört ve beş ilaç direnci dışında istatistik yönden ileri derecede önemlilik gösteren farklılıklar olduğu belirlenmiştir.

1984-1989 ve 1990-1995 yıllarına ait primer direnç sonuçları karşılaştırıldığında izoniazid ve ilaçlardan yalnız birine primer dirençte 1990'lı yıllarda bir azalma olduğu, rifampisin direncinin arttığı, diğer direnç oranlarının değişmediği belirlenmiştir.

**Akciğer Tüberkülozu Olgularıyla İlgili Sekonder İlaç Direnci Verisi Olan Araştırmaların Değerlendirilmesi** (Tablo 3). 1984-1989 yılları için sekonder ilaç direnci sonuçlarını sunan araştırma sayısı azdır. Sekonder direnç oranları streptomisin için %24.6, izoniazid için %34.1, rifampisin için %23.1, etambutol için %13.3 olarak belirlenmiştir. Toplam 389 olgunun 211'inin tüm ilaçlara duyarlı olduğu, %45.8'nin en az bir ilaca sekonder direnç gösterdiği saptanmıştır. Sekonder direnç ilaçlardan yalnız birine %16.9, iki ilaca %14.3, üç ilaca %8.2, dört ilaca %7.2 oranında bulunmuştur. Bu yıllar arasında verilerini sunan makaleler kendi aralarında homojenlik yönünden test edildiğinde izoniazid direnci dışındaki bulguların homojen dağılım gösterdiği saptanmıştır.

1990-1995 yılları için, sekiz araştırmadan sekonder direnç oranları streptomisinde %17.7, izoniazidde %30.1, rifampisinde %31.9, etambutolde %13.7'dir. Toplam 1962 olgunun 1016'sı tüm ilaçlara duyarlı, %48.2'si en az bir ilaca dirençlidir. İlaçlardan yalnız birine %16.8, iki ilaca %16.1, üç ilaca %12.8, dört ilaca %6.1 ve beş ilaca %3.2 oranında sekonder direnç bulunmuştur. Bu yıllar arasındaki makalelerin bulguları kendi aralarında homojenlik yönünden test edildiğinde, üç ilaç direnci dışındaki bulguların da istatistiki olarak önemli derecede farklı sonuçlar gösterdiği belirlenmiştir.

1984-1989 ve 1990-1995 yıllarının bulguları karşılaştırıldığında streptomisin direncinde azalma, rifampisin ve üç ilaç direncinde artma olduğu belirlenmiştir. Sunulan diğer bulgularda iki dönemde bir değişiklik belirlenmemiştir.

### İrdeleme

Randomize, spontan mutasyonlarla genetik olarak ilaç direnci oluşabilmektedir. İlaç direnci gelişme olasılığı " $P=1-(1-r)^n$ " formülüyle gösterilir. "P" ilaç direnci gelişme olasılığı, "r" spontan dirençli mutant sıklığı, "n" ise lezyondaki basil sıklığı olarak tanımlanır. "r" değeri rifampisin için  $10^{-8}$ , izoniazid, streptomisin ve etambutol için  $10^{-6}$  dir. Aynı anda iki ilaca birden dirençli mutant olma olasılığı ise  $10^{-12}$ - $10^{-14}$ tür (30). Buna göre uygun sürede en az üç ilaç kullanarak düzenli tedavi gören bir hastada tüberküloz ilaçlarına direnç oluşma olasılığı aslında çok düşüktür. Bununla birlikte başta tedaviye uyumsuzluk olmak üzere çeşitli nedenlerle birden fazla ilaca karşı sekonder ilaç direnci gelişen kronik hasta sayısının artması, toplumdaki primer direnci de yükseltmektedir. Sekonder direnç, çoğunlukla tedaviye uyumsuzluk ve uygulanan tedavide başarısızlık sonucu gelişir. Sekonder direnç oranının yüksekliği, toplumda tedavi edilemeyen tüberkülozuların önemli bir bölümünün, dirençli basillerle bulaştırıcılıklarını sürdürmekte olduklarının da bir göstergesidir. Bu nedenle toplumda gelişen primer ve sekonder direnç oranlarının bulunması ve değişimlerinin izlenmesi tüberküloz tedavi programlarını yönlendirmesi yönünden özellikle önemlidir.

Bulgularımız en az bir ilaca primer direnç oranında 1984-1989 dönemine göre 1990-1995 döneminde bir azalma sergilemekle birlikte iki ilaca birden olan dirençte artış söz konusudur. Aynı şekilde izoniazide primer direnç azalırken, rifampisin direncinin arttığı, streptomisin ve etambutol direncinde ise herhangi bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

Yine bulgularımıza göre en az bir ilaca sekonder ilaç direncinde (toplam direnç) karşılaştırılan dönemlerde bir değişiklik olmadığı, ancak üç ilaca direnç ve rifampisin direncinin artma yönünde streptomisin direncinin azalma yönünde eğilim gösterdiği belirlenmiştir. Primer ve sekonder direnç araştırmalarına dayanan bu meta-analiz çalışmasından çıkarılabilecek genel bir sonuç, sadece rifampisin direncinin arttığı yönündedir.

Toplam ilaç dirençleri değerlendirildiğinde, izoniazid ve streptomisine karşı olan dirençte 1990'lı yıllarda bir azalma olduğu, rifampisin direncinin değişmediğini söylemek olasıdır. Başka bir deyişle ilaç dirençlerinde istatistik olarak önemli bulunan bir azalma söz konusudur.

Bulgularımızda asıl tartışılması gereken farklı kaynaklarca verilen direnç oranlarının homojenlik göstermemesidir. Çalışma sonuçlarındaki bu heterojenlik meta-analiz için bir sorun değildir. Farklı koşullarda belirlenen oranların neden farklı olduğu değerlendirmeye olanak sağlar (31). Yayımlanan makalelerin çoğunda direnç sonuçları verilen toplumun yaş, cins, medeni durum, yaşadığı çevre, aile anamnezi, diyabet vb. hastalık öyküsü gibi tanımlayıcı özellikleri ile ilgili bilgiler yoktur. Bu durum çeşitli grupların eşleştirilmesini ve kıyaslanmasını, dolayısıyla popülasyon direnci hakkında genel ve doğru bir yargıya ulaşılmasını güçleştirmektedir. İncelenen bir popülasyonun özelliklerini bilmeden doğru çıkarımlar yapmak, sorunun çözümüne yönelik önerileri ve uygun tedavi programlarını üretmek pek olanaklı değildir. O nedenle bu tip çalışmalardan elde edilen direnç oranlarına dayanarak yürütülen tedavi programlarının başarısız sonuçlar doğurması kaçınılmaz olacaktır.

Yararlanılan makalelerin çoğunda ilaç duyarlılık testlerinde kullanılan ilaç konsantrasyonları da belirtilmemiştir. Belirtilenlerde ise standard ve ortak bir miktar düzeyinde çalışma yapılmadığı görülmektedir. Bu sorunu dikkate alan ve İstanbul'da tüberküloz ilaç duyarlılık testlerinin standardizasyonuna yönelik yürütülen bir araştırmada, iki ayrı laboratuvar da ilaç konsantrasyonları eşleştirildikten sonra aynı kültür tüplerini değerlendirmeleri istenmiştir. Laboratuvar raporları sonuçları kültür tüplerinin yalnızca %32.8'inde tutarlı, %67.2'sinde farklıdır (28). Bu sonuç ilaç direnç oranlarını dikkate alarak, kıyaslamalar yapmanın çok doğru bir yaklaşım olmayacağını göstermektedir. Bu noktada kliniklerde belirli ve kesin tedavi programının uygulanması ve direnç gelişiminin, dolayısıyla hastalıkta tekrarlamaların önlenmesi açısından ilaç duyarlılık testlerinin standardizasyonu kadar, bu konuda yetişmiş uzman personelin de önemi ortaya çıkmaktadır.

Yine yararlanılan bazı makalelerde sunulan sonuçlar laboratuvar kayıtlarının sayımına dayanmaktadır. Aynı kişiden alınmış birden fazla örneğe ait bulgular ayrı kişilere aitmiş gibi değerlendirilerek yayımlanmıştır. Bu durum, makalelerdeki direnç oranlarını tartışmalı hale getirmekte ve yazardan kaynaklanan sunum hatalarını direnç oranı olarak değerlendirme yönünde taraf tutmaya sebep olmaktadır. Araştırmacıların ve dergilerde makaleleri basmaya onay veren hakemlerin araştırma yöntemleri, bulgu sunumları ve analizleri konusunda, nitelikli bulgulara ulaşılmasına olanak vermek için epidemiyologlarla, halk sağlığı bölümleriyle işbirliği içinde çalışması gerekmektedir.

Sonuç olarak bulgular her ne kadar tartışmalı olarak değerlendirilse de Türkiye'de tüberküloz ilaçlarına direnç oranları gelişmiş ülkelerle kıyaslanmayacak kadar yüksektir. Çözümde yeni olguların bulunması, halen takipte olan hastaların danışmanlık hizmeti, gerekirse maddi destek olarak izlenmesi sağlanmalı ve yetişmiş uzman personel açığı hızla kapatılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull WHO* 1994; 72(2): 213-20
2. Sağlık Bakanlığı, Verem Savaş Daire Başkanlığı. Yıllara göre verem istatistikleri, 1996 (Yayımlanmamış veriler)
3. Koçoğlu F. Tüberküloz. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 1992; 1(7): 216-8

4. Öger O, Karagöz T. *Tüberküloz Epidemiyolojisi ve Ülkemizdeki Durum*. İstanbul: Türkiye Ulusal Verem Savaşı Demekleri Federasyonu, 1992
5. Arseven O, Eraksoy H, Uzun Y, et al. Doğu Karadeniz Bölgesinde tüberküloz ilaçlarına direnç durumu. *Klimik Derg* 1995; 8: 63-7
6. Çağlayan B, Tümer Ö, Özaydın N, et al. Ülkemizde dirençli tüberküloz. *Tüberk Göğüs Hast* 1996; 44 (XXII. Uluslararası Ortadoğu Bölgesel Tüberküloz Kongresi Birinci Özel Sayısı): 179-90
7. Uçan ES. Türkiye'de antitüberküloz ilaçlara direnç sorunu. *Tüberk Toraks* 1994; 42: 219-30
8. Çağatay P. *Meta-Analizi ve Sağlık Bilimlerine Uygulanması*. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi, 1994
9. Güzelant A, Saltık A. Araştırma sonuçlarının sentezi: meta-analiz. *Klin Gelişim* 1996; 9: 4087-91
10. Karagöz T, Gürkan S. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Merkezi'nde primer rezistans durumu. *Tüberk Göğüs Hast* 1989; 37(1-2): 61-5
11. Aysev D. Atatürk Göğüs Hastalıkları Merkezi Bakterioloji Laboratuvarında izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının tüberküloz ilaçlarına karşı direnç durumu. *Solumum Hast* 1992; 3(2): 149-57
12. Ece T, Özer T, Karca E, et al. Bölgemizde akciğer tüberkülozlu hastalardan elde edilen 980 kültür pozitif materyale göre antitüberkülotik ilaçlara direnç oranları. In: Erkan F, Kılıçaslan Z, Tabak L, eds. *II. Akciğer Hastalıkları Kongresi* (3-5 Mayıs 1990, İstanbul) Panel, Konferans, Serbest Bildiriler. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, 1990: 484-94
13. Tahaoğlu K, Kızkın Ö, Karagöz T, et al. Akciğer tüberkülozlu olgular da, tüberküloz ilaçlarına karşı ilaç rezistans oranlarının yıllara göre dağılımı. *Solumum* 1993; 18: 91-8
14. Çopur S, Dönmez S, Aysev D, Başer Y. Erişkin akciğer tüberkülozlu hastalarda primer ve sekonder direnç oranı. In: Erkan F, Kılıçaslan Z, Tabak L, eds. *II. Akciğer Hastalıkları Kongresi* (3-5 Mayıs 1990, İstanbul) Panel, Konferans, Serbest Bildiriler. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, 1990: 495-500
15. Koç N. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde 1985-1989 yılları arasında kültür antibiyogram yapılan 640 tüberkülozlu olgunun sonuçlarının değerlendirilmesi. *Tüberk Toraks* 1991; 39(2): 103-7
16. Yılmaz V, Gürocak M, Emecan A, et al. The results of primary and secondary drug resistance in tuberculosis in İstanbul 1983-1989. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 4
17. Baysal B, Şengül AZ, Saniç A, Özerol IH. Tüberküloz olgularında basillerin isoniazid, streptomisin, etambutol ve rifampisine duyarlılıkları [Özet]. *Ankem Derg* 1990; 4(2): 311
18. Durmaz R, Gürel M, Gökoğlu M. Sivas'ta 1984-1985 yıllarında izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının antitüberküloz ilaçlara karşı direnç durumu. *Türk Hij Den Biyol Derg* 1986; 43(2): 53-7
19. Tümer F, Savran İ. Memleketimizde 1992-1993 yıllarında tüberküloz ilaçlarına direnç durumu. In: Artvinli M, ed. *XX. Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi* (7-9 Nisan 1994, Antalya) Kitabı. Antalya: Antalya Verem Savaşı Derneği, 1994: 380-6
20. Özkara Ş, Şipit T, Yener O, et al. Tüberkülozda primer ve sekonder ilaç direnci. In: Artvinli M, ed. *XX. Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi* (7-9 Nisan 1994, Antalya) Kitabı. Antalya: Antalya Verem Savaşı Derneği, 1994: 165-75
21. Koşar F, Ayareci C, Altın S, et al. Tüberkülozda direnç sorunu. *Tüberk Göğüs Hast* 1996; 44 (XXII. Uluslararası Ortadoğu Bölgesel Tüberküloz Kongresi İkinci Özel Sayısı): 27-36
22. Kızkın Ö, Tahaoğlu K, Karagöz T, et al. Akciğer tüberkülozunda primer rifampisin rezistansının yaş gruplarına göre dağılımı ve ekzojen enfeksiyon. *Solumum* 1993; 18: 99-104
23. Tahaoğlu K, Kızkın Ö, Yılmaz M, et al. Primer ve sekonder rezistans oranları. *Solumum* 1995; 19: 1061-5
24. Erdinç M, Özhan MH, Erdinç E, et al. Tüberküloz ilaçlarına karşı primer ve sekonder direnç. *Solumum* 1994; 18: 114-20
25. Tahaoğlu K, Kızkın Ö, Karagöz T, et al. High initial and acquired resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75: 324-8
26. Karagöz T, Tahaoğlu K, Kızkın Ö, Şadoğlu T. Primer ve sekonder rezistans oranları ve önemi. *Solumum* 1994; 17: 646-51
27. Tümer Ö, Çağlayan B, Kurutepe M, et al. Resistant tuberculosis in the chest hospital Heybeliada in Turkey. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75 (1): 20
28. Kızkın Ö, Tahaoğlu K, Kılıçaslan Z, Partal M. İstanbul'da tüberküloz ilaç duyarlılık testlerinin standardizasyonu. *Solumum* 1996; 20: 223-8
29. Osmanhoğlu G, Tümer F. Tüberkülozda direnç sorunu ve ülkemizde ki durum. In: Kocabaş A, ed. *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1991: 335-42
30. Yew WW, Chau CH. Drug resistant tuberculosis in the 1990s. *Eur Respir* 1995; 8: 1184-92
31. Davey Smith G, Egger M, Phillips AN. Meta-analysis and data synthesis in medical research. In: Detels R, Holland WW, Mc Even J, Omenn GS, eds. *Oxford Textbook of Public Health*. Vol 2. Third ed. London: Oxford Medical Publications, 1997: 631-49