

# Tüberküloz Tanısında Ehrlich-Ziehl-Neelsen ve Fluorokrom Boyama Yöntemlerinin ve Bactec ve Löwenstein-Jensen Kültür Yöntemlerinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Meltem Uzun, Ömer Kasımoğlu

**Özet:** İstanbul Tıp Fakültesi Mikoloji Bilim Dalı Tüberküloz Laboratuvarına gönderilen 346 klinik örnek, Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) ve fluorokrom (FK) yöntemleriyle boyanarak, Bactec ve Löwenstein-Jensen (LJ) yöntemleriyle de kültürleri yapılarak incelenmiş ve Bactec kültür ve FK boyama yöntemlerinin tanı değeri araştırılmıştır. 346 klinik örneğin 48'inde (% 13.8) iki yöntemden biriyle ya da her iki yöntemle birden pozitif kültür sonucu alınmış ve 48 kültür-pozitif örneğin 20'si (% 5.8) EZN, 24'ü (% 7) FK boyama yöntemi ile de pozitif olarak bulunmuş; kültür ile uyumluluk EZN yönteminde % 41.6, FK yönteminde % 50 olarak belirlenmiştir. NAP identifikasyon deneyi sonucunda, 48 suşun 42'si (% 87.5) *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi, 6'sı (% 12.5) MOTT (*mycobacteria other than tuberculosis*) olarak tanımlanmıştır. *M. tuberculosis* kompleksinden suşların INH, etambutol, rifampisin ve streptomisine karşı duyarlılık deneyleri Bactec tekniği ile yapılmış ve bu suşların izoniazide % 85.7; etambutol ve rifampisine % 95.2; streptomisine % 92.8 duyarlı olduğu belirlenmiştir; çoğul dirençli suş oranı % 7 olarak bulunmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Tüberküloz tanısı, kültür yöntemleri, aside dirençli boyama.

**Summary:** Evaluation of Ziehl-Neelsen and fluorochrome acid-fast staining and Bactec and Löwenstein-Jensen culture methods in diagnosis of tuberculosis. 346 specimens were examined in the Tuberculosis Laboratory, Mycology Section, Istanbul Faculty of Medicine. Ehrlich-Ziehl-Neelsen and fluorochrome acid-fast staining techniques were performed for microscopic examination, and Bactec and Löwenstein-Jensen media were used for culture. The value of Bactec and fluorochrome techniques were discussed. Forty eight (13.8%) clinical specimens were found to be positive in culture. 20 (5.8%) of these positive cultures were found to be positive also by Ehrlich-Ziehl-Neelsen and 24 (7%) by fluorochrome acid-fast staining. Smear/culture correlation was 41.6% with Ehrlich-Ziehl-Neelsen and 50% with fluorochrome technique. Bactec NAP differentiation test was applied for *Mycobacterium* strains, and 42 (87.5%) of 48 isolates were identified as *M. tuberculosis* complex, and 6 (12.5%) were as MOTT (*mycobacteria other than tuberculosis*). Antituberculous susceptibility test was performed also by Bactec technique to *M. tuberculosis* complex strains and 85.7, 95.2, 95.2, and 92.8% of the strains were found susceptible to isoniazid, ethambutol, rifampin and streptomycin, respectively. The rate of multiple drug resistant strains were detected as 7%.

**Key Words:** Diagnosis of tuberculosis, culture techniques, acid-fast staining.

## Giriş

Mikobakterilerin sebep olduğu tüberküloz, tüm dünyada problem olmaya devam etmekte, esas hastalık etkeni olan mikobakterilerin yanı sıra, atipik mikobakteriler de dünyanın bazı bölgelerinde insan ve evcil hayvan sağlığı açısından tehlike oluşturmaktadır. İnsanlarda tüberküloz oluşturan mikobakteriler, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* ve Afrika'daki tüberküloz olgularından izole edilen *M. africanum*'dur. Bu zorunlu patojenler dışında potansiyel patojen ve saprofit olan birçok tür de bulunmaktadır. Mikobakteriler doğada toprak, su, bitki, toz ve besin maddelerinde bulunurlar. Su depolarında ve musluk suyundan izole edilen ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda infeksiyon oluşturan çeşitli mikobakteriler de bildirilmiştir (1-8). 1980'li yıllardan sonra HIV infeksiyonunun tüm dünyada giderek yayılması, mikobakterilere bağlı infeksiyonları tekrar gündeme getirmiş ve konuya verilen önem daha da artmıştır (7-12). Bu durum araştırmacıları yeni ve hızlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesine yöneltmiştir.

Bu çalışmada da konvansiyonel olarak kullanılan Ziehl-Neelsen (EZN) boyama ve Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerindeki kültür yöntemi ile hızlı tanı sağlayan fluorokrom (FK) boyama ve

Tablo 1. İncelenen Klinik Örneklerin Preparat Sonuçları

Klinik Örnek	Pozitif EZN Sayı (%)	Pozitif FK Sayı (%)
Balgam (n=175)	15 (8.5)	19 (10.8)
BAL (n=36)	6 (16.6)	5 (13.8)
Apse içeriği/cerahat (n=26)	2 (7.7)	2 (7.7)
Asit sıvısı (n=14)	1 (7.0)	-
BOS (n=60)	-	-
Plevra sıvısı (n=12)	-	-
Torasentez sıvısı (n=8)	-	-
Biyopsi materyali (n=4)	-	-
Eklemler sıvısı (n=4)	-	-
Kemik iliği (n=3)	-	-
Periton sıvısı (n=2)	-	-
Parasentez sıvısı (n=2)	-	-
<b>Toplam (n=346)</b>	<b>24 (6.9)</b>	<b>26 (7.5)</b>

EZN: Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyaması

FK: fluorokrom boyama

BAL: bronkoalveoler lavaj

BOS: beyin-omurilik sıvısı

Bactec kültür yöntemi karşılaştırılmış; fluorokrom boyama yönteminin ve Bactec kültür yönteminin tanı değeri araştırılmıştır.

**Tablo 2. Kültür Pozitifliği Yönünden Bactec 12B ve LJ Besiyerinden Alınan Sonuçların Karşılaştırılması**

	Sadece Bactec 12B Besiyeri	Sadece LJ Besiyeri	Bactec 12B LJ Besiyeri	Toplam
Balgam	13	1	9	23
BAL	4	-	3	7
Apse içeriği/cerahat	2	1	3	6
Toplam	19 (% 52.7)	2 (% 5.5)	15 (% 41.6)	36

LJ: Löwenstein-Jensen

**Tablo 3. Balgam, BAL ve Apse İçeriği/Cerahat Örneklerinin LJ ve Bactec 12B Besiyerindeki Kültür Sonuçları**

Klinik Örnek	LJ Besiyeri		Bactec 12B Besiyeri	
	Pozitif Kültür/İncelenen Örnek Sayısı (%)		Pozitif Kültür/İncelenen Örnek Sayısı (%)	
Balgam	10/175	(5.7)	22/175	(12.5)
BAL	3/36	(8.3)	7/36	(19.4)
Apse içeriği/cerahat	4/26	(15.3)	5/26	(19.2)
Toplam	17/237	(7.2)	34/237	(14.3)

LJ: Löwenstein-Jensen

**Yöntemler**

Tüberküloz ön tanısı ile İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikoloji Bilim Dalı Tüberküloz Laboratuvarı'na gönderilen 175 balgam, 60 beyin omurilik sıvısı (BOS), 36 bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı, 26 apse içeriği ve cerahat, 14 asit sıvısı, 12 plevra sıvısı, 8 torasentez sıvısı, 4 biyopsi örneği, 4 eklem sıvısı, 3 kemik iliği, 2 periton sıvısı ve 2 parasentez sıvısı olmak üzere toplam 346 klinik örnek EZN ve FK yöntemleriyle boyanmış ve bunların LJ ve Bactec yöntemleriyle ayrı ayrı kültürleri yapılmıştır. Çalışmanın tüm aşamaları, biyolojik güvenlik kabininde (Heraeus Instruments, HB2448) gerçekleştirilmiştir.

Balgam, BAL, apse içeriği ve cerahat örneklerinden homojenizasyon öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez; diğer örneklerden ise direkt olmak üzere bir kez preparat hazırlanmıştır. Hazırlanan preparatlar EZN ve FK yöntemleriyle boyanarak incelenmiş; FK yöntemiyle pozitif bulunan preparatlar, aynı preparatın tekrar EZN yöntemiyle boyanmasıyla aside dirençli bakteri varlığı doğrulanmıştır (1,6,13-17).

FK boyama yönteminde Auramine-0 + Rhodamine B solüsyonu ve preparatların fluoresans mikroskopunda incelenmesinde BG12-0515 filtre sistemi kullanılmıştır. Boyama işlemi yapılırken, her seride pozitif kontrol olarak *M. tuberculosis* H37Rv ve negatif kontrol olarak *Escherichia coli* ATCC 2739 suşları ile de preparat hazırlanmış ve alınan sonuçlara göre boyama işlemine devam edilmiştir (1,16).

Mikobakteriyolojik inceleme için laboratuvara gönderilen klinik örneklerin dekontaminasyon ve homojenizasyonunda % 4'lük 1N NaOH; nötralizasyonunda pH 6.8, 0.067 M fosfat tamponu kullanılmış (13,17,18); literatürde önerildiği şekilde dekontaminasyon, homojenizasyon ve nötralizasyon işlemleri yapılmış; LJ ve Bactec besiyerlerinde kültür işlemi uygulanmıştır (1,6,13,15,17-23).

Ekim yapılan tüm besiyerleri altı hafta süreyle 37°C'de bekletilmiştir. Yapılan haftalık kontroller sırasında GI>50 değeri elde edildiğinde Bactec 12B ve 13A besiyerlerinden EZN yöntemiyle boyama yapılarak; besiyerlerinde aside dirençli bakteri varlığı doğrulanmış; kontaminasyonu incelemek amacıyla bu besiyerlerden kanlı jeloz besiyerine pasaj yapılmıştır. EZN boyama yöntemi ile aside dirençli bakteriler açısından pozitif bulunan ve kanlı jelozda üremeyen kültürlerle NAP identifikasyon deneyi ve antitüberküloz ilaç duyarlılığı uygulanmıştır.

**NAP İdentifikasyon Deneyi:** NAP (para-nitro-alfa-asetilamino-beta-hidroksi-propiyofenon) kloramfenikolün sentezi sırasında ortaya çıkan bir ara üründür. *M. tuberculosis* kompleksi içinde yer alan türlerin üremesi bu madde varlığında inhibe olurken; diğer mikobakteriler üremelerini sürdürmektedir. Bactec 12B ve steril örnekler için kullanılan 13A besiyerleri Bactec 460 TB otomasyon cihazında kontrol edilirken, 50-100 arasında üreme indeksi (GI) veren kültürlerle Bactec NAP deneyi uygulanmış ve 2-6 günlük bir süre sonunda suşlar *M. tuberculosis* kompleksi ya da MOTT (mycobacteria other than tuberculosis) olarak tanımlanmıştır (18,24,25).

**Antibiyotik Duyarlık Deneyi:**

GI>500-999'a yükselen ve *M. tuberculosis* kompleksi olarak tanımlanan suşlara Bactec yöntemi ile antitüberküloz duyarlık deneyi uygulanmıştır (18,26). Duyarlık deneyinde kullanılan ve liyofilize halde bulunan INH, etambutol, rifampisin ve streptomisin, sulandırıldıktan sonra 0.1 ml Bactec 12B besiyerine aktarılmış ve INH 0.2 µg/ml, etambutol 7.5 µg/ml, rifampisin 2.0 µg/ml, streptomisin 6.0 µg/ml konsantrasyonları elde edilmiştir:

**Sonuçlar**

Çalışma kapsamına alınan 346 klinik örneğin 48 (% 13.8)'inin kültürü pozitif bulunmuş; izole edilen 48 suşun 42 (% 87.5)'si *M. tuberculosis* kompleksi, 6 (% 12.5)'si MOTT olarak tanımlanmış; *M. tuberculosis* kompleksinden suşlara antitüberküloz ilaçlara duyarlık deneyi uygulanmıştır.

346 klinik örneğin EZN boyama yöntemi ile 24 (% 6.9)'u; FK boyama yöntemi ile 26 (% 7.5)'si aside dirençli bakteriler yönünden pozitif bulunmuştur (Tablo 1).

Mikobakteriyolojik inceleme amacıyla laboratuvara gönderilen klinik örneklerin LJ ve Bactec besiyerlerinde kültürü yapılmıştır. Bactec ve LJ besiyerleri üreme süreleri yönünden karşılaştırıldığında; en erken üreme LJ besiyerinde 24 gün; Bactec besiyerinde preparatı pozitif görülen örneklerde 10 gün, preparatı negatif görülen örneklerde ise 15 gün olarak belirlenmiştir. Kontaminasyon oranı, LJ besiyerinde % 7; Bactec besiyerinde % 6 olarak bulunmuş; kontaminasyon durumunda hastadan tekrar örnek alınmıştır.

175 balgam, 36 BAL, 26 apse içeriği ve cerahat örneğinin ekildiği LJ ve Bactec besiyerlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de; örneklerin besiyerlerdeki üreme oranları ise Tablo 3'te görülmektedir. Buna göre 36 kültür-pozitif örneğin 34 (% 94.4)'ü Bactec besiyerinde; 17(% 7.2)'si LJ besiyerinde üremiştir. Sadece 2 (% 5.5) örnek LJ besiyerinde ürediyi halde, Bactec besiyerinde negatif sonuç vermiştir. İncelenen diğer örnekler yeterli

**Tablo 4. 48 Mikobakteri Suşunun Kültür ve EZN Yöntemi Sonuçlarının Karşılaştırılması**

Kültür	Preparat	
	Pozitif	Negatif
Pozitif (n=48)	20	28
Negatif (n=298)	3	295
<b>Toplam (n=346)</b>	<b>23</b>	<b>323</b>

EZN: Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyaması

Duyarlık	: % 41.6	Özgüllük	: % 98.9
Gerçek pozitiflik	: % 86.9	Gerçek negatiflik	: % 91.3
Yalancı pozitiflik	: % 1.0	Yalancı negatiflik	: % 58.0
Genel korelasyon	: % 91.0		

**Tablo 5. 48 Mikobakteri Suşunun Kültür ve FK Yöntemi Sonuçlarının Karşılaştırılması**

Kültür	Preparat	
	Pozitif	Negatif
Pozitif (n=48)	24	24
Negatif (n=298)	2	296
<b>Toplam (n=346)</b>	<b>26</b>	<b>320</b>

FK: fluorokrom boyama

Duyarlık	: % 50	Özgüllük	: % 99.3
Gerçek pozitiflik	: % 92.3	Gerçek negatiflik	: % 92.5
Yalancı pozitiflik	: % 0.6	Yalancı negatiflik	: % 50.0
Genel korelasyon	: % 92.4		

**Tablo 6. Tanımlanan 48 Mikobakteri Suşunun Klinik Örnekere Göre Dağılımı**

Klinik Örnek	<i>M. tuberculosis</i> Kompleksi		MOTT	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Balgam (n=23)	20	(87)	3	(13)
BAL (n=7)	5	(71)	2	(29)
Apse içeriği/cehahat (n=6)	6	(100)	-	-
BOS (n=11)	10	(91)	1	(9)
Plevra sıvısı (n=1)	1	(100)	-	-

MOTT: "mycobacteria other than tuberculosis" (*M. tuberculosis* dışındaki mikobakteriler)  
BAL: bronkoalveoler lavaj, BOS: beyin-omurilik sıvısı

hacimde gönderilmediğinden sadece Bactec 13A besiyerine ekilebilmiş, LJ besiyerinde kültürleri yapılamamıştır.

Yapılan çalışmalar sonucunda 60 BOS örneğinin 11 (% 18.3)'inden; 12 plevra sıvısı örneğinin 1 (% 8.3)'inden pozitif kültür sonucu alınmış, diğer örneklerde üreme olmamıştır. Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde 23'ü balgamdan, 7'si BAL'dan, 6'sı apse içeriği ve cehahat, 11'i BOS'tan ve 1'i plevra sıvısından olmak üzere 346 klinik örneğin 48 (% 13.8)'i kültürde üretilmiştir.

Preparat-kültür uyumluluğunun değerlendirilmesinde, çeşitli araştırmacıların uyguladığı karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır (27-30). Pozitif sonuç alınan kültürlerin, preparat sonuçları ile uyumluluğu incelendiğinde 48 pozitif kültürün 20 (% 41.6)'si EZN, 24 (% 50)'ü FK yöntemi ile pozitif sonuç vermiştir (Tablo 4 ve 5). Kullanılan boyama ve kültür yöntemleri, ROC (receiver operating curve) analizleri yapılarak incelenmiş ve yöntemler arasında istatistikî açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak FK boyama yöntemi, gerçek pozitiflik oranı (positive predictive value)'nin yüksek (% 92.3), yalancı pozitiflik oranının (% 0.6) düşük ve inceleme süresinin kısa olması nedeniyle tüberküloz tanısında daha değerli ve tercih edilebilir bir yöntem olarak düşünülmüştür.

İzole edilen suşların klinik örnekere göre dağılımları Tablo 6'da görülmektedir.

Tanımlanan 42 *M. tuberculosis* kompleksi suşunun Bactec yöntemi uygulanarak izoniazid (INH), etambutol (E), rifampisin (RM) ve streptomisin (STM)'e duyarlılıkları denenmiştir. Bactec yöntemi ile duyarlılık deneyi MOTT için önerilmediğinden bu suşların duyarlılık deneyleri yapılmamıştır. Suşların antitüberküloz ilaçlara duyarlılığı Tablo 7'de bildirilmiştir.

#### İrdeleme

Tarihin en eski hastalıklarından birisi olan tüberküloz, ülke-

mizde de günümüze kadar önemini korumuştur. Özellikle son yıllarda bağışıklığı baskılanmış hasta popülasyonunun artışına paralel olarak tüberkülozlu olgu sayısında da artış görülmüştür. Tüberküloz olgularının artışına ek olarak, bu olguların büyük bir çoğunluğunda, tedavide kullanılan primer antitüberküloz ilaçlardan bir veya ikisine direnç gösteren suşlar etken olmakta, bu da tüberküloz tedavisinde sorunlar yaratmaktadır. Bu nedenle hastalığın kontrol altına alınması ve tüberküloz olgularının zaman geçirilmeden tanımlanması için konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırılmalı araştırmalar yapılmakta ve daha kısa sürede sonuç veren teknikler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Çalışmamızda daha kısa sürede sonuç veren Bactec besiyeri ile konvansiyonel olarak kullanılan LJ besiyeri karşılaştırılmış; Bactec besiyerlerinden alınan kültür sonuçları ile diğer araştırmaların sonuçları arasında uyumsuzluğa rastlanmazken, LJ besiyerindeki üreme oranı (% 47.2) daha düşük bulunmuştur (20-23, 31,32).

Tüberküloz tanısında klinik örneklerden boyanarak hazırlanan preparatların mikroskopta incelenmesinin çabuk sonuç verme ve klinik örnekte bulunan mikobakterilerin inceleme alanındaki sıklığını belirleme gibi avantajları olmakla birlikte, infeksiyona karar verme açısından mikroskop bulgusu kültür ile desteklenmelidir. Kullanılan boyama yönteminin kültür ile uyumlu sonuç vermesi, preparasyonun tanıdaki değeri hakkında bilgi vermektedir. Tüberküloz tanısı konusunda son yıllarda çabuk tanı sağlayan otomasyon sistemlerinin geliştirilmesine karşın, yine de preparasyon uygulamasının tanıda yararlı olduğu üzerinde önemle durulmaktadır (33).

Çalışmamızda da kültür yöntemleri ile aside dirençli boyama yöntemleri karşılaştırılmıştır, araştırmacıların sonuçları ve çalışmamızın sonuçları karşılaştırılmalı olarak Tablo 8'de sunulmuştur. Bu sonuçlara göre, çalışmada kullanılan FK yönteminin duyarlılığı, Rickman ve Moyer (30) ve Strumpf ve arkadaşları (35)'nin bulduğu duyarlılık değerinden daha düşük; Boyd ve Marr (27), Murray ve arkadaşları (28), Pollock ve Wieman (29) ve Burdash ve arkadaşları (34)'nin bildirdiği değerden daha yüksek bulunmuştur. Bu durumda kullandığımız FK boyama yöntemi, kültürü pozitif bulunan gerçek hastaların % 50'sini önceden doğru olarak tanımlayabilmektedir. Bu değer bizde düşük bulunması, çalışmada incelenen klinik örneklerdeki mikobakteri-

Tablo 7. 42 *M. tuberculosis* Kompleksi Suşunun Anitübörkölöz İlaçlara Duyarlılığı

Klinik Örnek	INH		EMB		RMP		STM	
	Du (%)	Di (%)	Du (%)	Di (%)	Du (%)	Di (%)	Du (%)	Di (%)
Balgam (n=20)	18 (90)	2 (10)	18 (90)	2 (10)	19 (95)	1 (5)	19 (95)	1 (5)
BAL (n=5)	5	-	5	-	5	-	5	-
Apse içeriği/cerahat (n=6)	6	-	6	-	6	-	6	-
Plevra sıvısı (n=1)	-	1	1	-	1	-	1	-
Toplam (n=42)	36 (85.7)	6 (14.2)	40 (95.2)	2 (4.8)	40 (95.2)	2 (4.8)	39 (92.8)	3 (7.2)

Tablo 8. Çeşitli Araştırmacılara ve Çalışmamıza Ait Preparat Kültür Sonuçlarının Karşılaştırılması\*

	Rickman ve Moyer (30)	Pollock ve Wieman (29)	Murray et al. (28)	Burdash et al. (34)	Boyd ve Marr (27)	Strump et al. (35)	UMH	UCLA	Bu Çalışma	EZN	FK
Sensitivite	62.4	49.7	39.0	42.7	22.0	78.0	51.0	41.6	50.0		
Spesifite	99.9	99.8	99.8	99.9	99.9	99.7	99.6	98.9	99.3		
Gerçek pozitif	98.9	92.5	95.0	93.3	44.8	88.0	83.0	86.9	92.3		
Gerçek negatif	97.7	97.1	97.5	97.9	97.96	-	-	91.3	92.5		
Yalancı pozitif	0.12	0.2	0.08	0.1	0.7	0.3	0.4	1.0	0.6		
Yalancı negatif	17.6	50.3	61.0	57.3	78.0	22.0	49.0	58.0	50.0		
Genel korelasyon	97.8	98.3	97.5	97.8	97.3	-	-	91.0	92.4		

\* Değerler yüzde olarak verilmiştir  
UMH: University of Michigan Hospital  
UCLA: University of California at Los Angeles

yoğunluğunun az olmasına bağlanabilir. Ayrıca hastalığın seyri- nin de rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu durumda kültür- den pozitif sonuç alındığı halde, mikobakteri yoğunluğu az ol- duğundan preparattan pozitif sonuç alınmamıştır. Az sayıda mikobakteri içeren ve preparatı negatif bulunan klinik örnekler- in Bactec sisteminde pozitif sonuç vermesi ise, bu kültür siste- minin duyarlılığının yüksek oluşuna bağlanmıştır.

Yalancı pozitiflik oranının (preparatı pozitif, kültürü negatif hasta) daha yüksek bulunması, spesifik bir hasta grubuyla çalışılmamasına ve dolayısıyla bazı hastaların antitübörkölöz tedavi altında olabileceğine bağlanabilir. Aynı zamanda tedavinin et- kinliğini belirleme açısından kontrol amacıyla da klinik örnek gönderildiği düşünülmektedir. Yine de yalancı pozitiflik oranı- nın % 0.6 gibi düşük bir düzeyde olması, FK boyama yöntemi- nin, mikobakteriyel infeksiyonların tanısında güvenle kullanıla- bileceğini göstermektedir.

İnsanlarda mikobakteriyel hastalığı oluşturan bakteriler, ço- ğunlukla *M. tuberculosis* kompleksine dahil olmakla birlikte, potansiyel patojen çevresel mikobakteriler (PPEM) olarak ad- landırılan ve özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda infek- siyon oluşturan çeşitli mikobakteri türleri de bildirilmektedir (1- 5,7,8).

Çalışmamızda klinik örneklerden izole edilen suşların% 87.5'i *M. tuberculosis* kompleksi, % 12.5'i MOTT olarak ta- nımlanmıştır. Sonuçlarımız yurt dışı yayınlarla karşılaştırıldı- ğında MOTT'a bağlı infeksiyonların oranı daha düşük bulun- muştur. 1980'li yıllardan sonra Avrupa ve Amerika'da görülen HIV epidemisi nedeniyle bu kıtalarda tüberküloz yeniden gün- deme gelmiş ve Amerika Birleşik Devletleri'nde AIDS'li hasta- larda meydana gelen fırsatçı infeksiyonların % 95'ten fazlasında *M. avium* etken olarak belirlenmiştir (7,8,10-12,36). Bu nede- le bu hasta popülasyonunun artışına paralel olarak *M. tubercu-*

*losis* kompleksi dışında- ki türlerin de insidansı artmıştır. Yurdumuzda yapılan çalışmalarda MOTT oranı, çalışma- mızla uyumlu olarak da- ha düşük düzeydedir (37-39). Bu oranın çalışmamızda % 12.5 olarak belirlenmesi; bu suşların ileride ülkemiz için de tehlike oluşturabileceği- ni düşündürmektedir.

Tüberküloz hastalı- ğının kontrol altına alın- ması ve hastaların etkili bir şekilde tedavi edil- mesi için, erken tanı ve antitübörkölöz ilaçlara duyarlık önem taşımak- tadır. Yapılan çeşitli araştırmalarla izole edi- len suşların direnç du- rumları sürekli olarak incelenmekte ve daha kısa sürede sonuç alın- masını sağlayan teknik- ler geliştirilmeye çalışıl-

maktadır (40). Duyarlık sonuçlarımız, diğer araştırma sonuçla- rıyla uyumlu olarak INH (% 14.2) ve STM (% 7.2)'e daha yük- sek direnç belirlenmiştir (26,41). Ancak genel bir değerlendirme yapıldığında, çalışmamızda izole edilen suşların daha duyarlı bulunduğu ve multipl dirençli suş oranının daha düşük olduğu görülmektedir. Bu sonuç yurt dışı sonuçlarla çelişmekle birlik- te, ülkemizde yapılan çalışmalarla uyum sağlamaktadır (39,42). Literatürde, daha önce antitübörkölöz ilaç kullanımı öyküsü ve hastalığın kronikleşmiş olması gibi faktörlerin, ilaç duyarlılığının merkezden merkeze farklılık gösterebileceği belirtilmektedir (23). Bu nedenle suşlarımızın daha duyarlı bulunması, hem bu faktörlere hem de yurdumuzda sağlıklı bir ihbar-kayıt sistemi- nin olmayışına ve dolayısıyla hastaların tespit edilemeyip, teda- vi altına alınamamasına bağlanmıştır.

#### Kaynaklar

1. Berlin OGV. Mycobacteria. In: Baron EJ, Finegold SM, eds. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*. 8th ed. Philadelphia: Mosby, 1990: 597-640
2. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakteriyoloji ve Bakteri İn- feksiyonları*. 8. baskı, İzmir: Barış Yayınları, 1994: 343
3. Collins FM. Mycobacterial disease, immunosuppression, and acqui- red immunodeficiency syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 360-77
4. Moulin GDC, Stottmeier KD. Waterborne mycobacteria: an increa- sing threat to health? *ASM News* 1986; 52: 525-9
5. Pelczar MJ, Chan ECS, Krieg NR. *Microbiology: Concepts and Applications*. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill, 1993: 654
6. Nolte FS, Metchock B. Mycobacterium. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Mic- robiology*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Microbi- ology, 1995: 400-37
7. Wallace RJ, O'Brien R, Glassorth J, Dutt A. Diagnosis and treat-

- ment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 940-53
8. Wayne LG, Sramek HA. Agents of newly recognised or infrequently encountered mycobacterial diseases. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 1-25
  9. Braun MM, Truman BI, Maguire B, et al. Increasing incidence of tuberculosis in a prison inmate population. *JAMA* 1989; 261: 393-7
  10. Anonymous. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: recommendations of the advisory committee for the elimination of tuberculosis (ACET) [Editorial]. *MMWR* 1989; 38 (14): 236
  11. Murray PR, Drew WC, Kobayashi GS, Thomson JH. *Medical Microbiology*. Philadelphia: Mosby, 1990: 218
  12. Small PM, Schecfer GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopawell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 289-94
  13. Master RN. Mycobacteriology. In: Isenberg HD, ed. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Washington DC: American Society for Microbiology, 1993: 3.0.1-3.6.7
  14. Smith DW. Mycobacteria. In: Braude AI, Davis CE, Fierer J, eds. *Microbiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1982: 416-24
  15. Sommers HM, Mc Calatchy J. Laboratory diagnosis of mycobacterioses. *Cumitech* 1983; 16: 1
  16. Anonymous. *The Use of the Olympus Fluorescence Microscope*. Tokyo: Olympus Optical Co, Ltd, 1996
  17. Strong BE, Kubica GP. *Isolation and Identification of Mycobacterium tuberculosis. A Guide for the Level II Laboratory*. HHS Publication No (CDC) 81-8390. Atlanta, GA: Center for Disease Control, 1979:1
  18. Siddiqi SH. *Bactec TB System: Product and Procedure Manual*. Sparks, MD: Becton Dickinson, 1989: 1
  19. Ratman S, Marc SB. Effect of relative centrifugal force and centrifugation time on sedimentation of mycobacteria in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1987; 23: 582-5
  20. Abe C, Hosojima S, Fukasawa Y, et al. Comparison of MB-CHECK, Bactec and egg-based media for recovery of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 878-81
  21. Anonymous. Diagnostic standards and classification of tuberculosis [Editorial]. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 725
  22. Anargyros P, Astill DS, Lim ISL. Comparison of improved Bactec and Löwenstein-Jensen media for culture of mycobacteria from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1288-91
  23. Roberts GD, Goodman NL, Heifetz L, et al. Evaluation of the Bactec radiometric method for recovery of mycobacteria and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* from acid-fast smear-positive specimens. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 689-96
  24. Lazzlo A, Siddiqi SH. Evaluation of a rapid radiometric differentiation test for the *Mycobacterium tuberculosis* complex by selective inhibition with para-nitro-alfa-acetylamino-beta-hydroxypropiophenone. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 694-8
  25. Morgan MA, Doerr KA, Hempel HO, Goodman NL, Roberts GD. Evaluation of the para-nitro-alfa-acetylamino-beta-hydroxypropiophenone differential test for *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 634-5
  26. Siddiqi SH, Libonatti JP, Middlebrook G. Evaluation of a rapid radiometric method for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 908-12
  27. Body JC, Marr JJ. Decreasing reliability of acid-fast smear techniques for detection of tuberculosis. *Ann Intern Med* 1975; 82: 489-92
  28. Murray PR, Elmer C, Krogstad DJ. The acid-fast stain: a specific and predictive test for mycobacterial disease. *Ann Intern Med* 1980; 92: 512-3
  29. Pollock HM, Wieman EJ. Smear results in the diagnosis of mycobacterioses using blue light fluorescence microscope. *J Clin Microbiol* 1977; 5: 329-31
  30. Rickman TW, Moyer NP. Increased sensitivity of acid-fast smears. *J Clin Microbiol* 1980; 11: 618-20
  31. Takahashi H, Foster V. Detection and recovery of mycobacteria by a radiometric procedure. *J Clin Microbiol* 1983; 17: 380-1
  32. Morgan MA, Horstmeier CD, Deyoung DR, Roberts GD. Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negative specimens. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 384-8
  33. Anonymous. *Tuberculosis Surveillance and Monitoring Report of a WHO Workshop*. WHO/TB/91-163. Geneva: World Health Organisation, 1991: 1
  34. Burdash NM, Manos JP, Ross D, Bannister ER. Evaluation of the acid-fast smear. *J Clin Microbiol* 1976; 4:190-1
  35. Strupf IJ, Isang AJ, Sayre JW. Re-evaluation of sputum staining for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 599-602
  36. Anonymous. *Tuberculosis/HIV Research Report of a WHO Review and Planning Meeting*. WHO/TB/92-167. Geneva: World Health Organisation, 1992: 1
  37. Aktan G, Kiraz M, Uzun M, Köksalan K, Kaya D, Kasimoğlu Ö. Tüberküloz tanısı için alınan klinik örneklerin Bactec ve Löwenstein-Jensen besiyerinde inceleme sonuçları. In: *12. Tıp Kurultayı* (12-16 Ekim, 1993, İstanbul) *Özet Kitabı*. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi, 1993: 103-4
  38. Kasimoğlu Ö, Töreci K, Anç Ö. Muayene maddelerinden izole ettiğimiz fotokromojen ve skotokromojen atipik aside dirençli bakteriler. *Tıp Fak Mecm (İstanbul)* 1973; 36: 199-210
  39. Uzun M, Kiraz M, Kaya D, Aktan G, Kasimoğlu Ö. *Mycobacterium* türlerinin antitüberkülob ilaçlara duyarlılıkları. *Ankem Derg* 1993; 7: 273-6
  40. Kent JH. The epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis in the United States. *Med Clin North Am* 1993; 77: 1391-1409
  41. Laszlo A, Gill P, Handzel V, Hodgkin MM, Helbecque DM. Conventional and radiometric drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 1335-9
  42. Yaman A, Dündar İH, Aksungur P, Apan TZ. *Mycobacterium tuberculosis*'in izolasyonunda Bactec sistemi ile Löwenstein-Jensen'in kıyaslanması ve ilaç hassasiyetinin Bactec ile değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül* 1994; 28: 189-98
  43. Hawkins JE. Rapid mycobacterial susceptibility testing. *Clin Microbiol Newsltt* 1986; 8: 101-4
  44. Warring FC JR, Sutramongkole U. Nonculturable acid-fast form in the sputum of patients with tuberculosis and chronic pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1970; 102: 714-25