

442 *Mycobacterium tuberculosis* Suşunda BACTEC Yöntemi ile Kombine İlaç Direncinin Araştırılması

Özlem Bayraktar Saral¹, Nurgün Sucu², Gönülden Aktoz Boz², Müge Erdem³, İftihar Köksal²

¹Akçaabat Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, Trabzon, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

³Amasya Özel Uzmanlar Tıp Merkezi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, Amasya, Türkiye

ÖZET

442 *Mycobacterium tuberculosis* Suşunda Bactec Yöntemi ile Kombine İlaç Direncinin Araştırılması

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 1998-2004 yılları arasında, tüberküloz şüphesi ile gönderilen ve BACTEC 460 TB sisteminde kültürü yapılan 564 olguya ait birer klinik örnek incelenmiştir. Üreme tespit edilen 442 örnekte yine bu sistem kullanılarak İsoniazid (INH), Rifampisin (RIF), Streptomisin (SM) ve Ethambutol (EMB) direnci araştırılmış ve sırasıyla bu ilaçlara; %24.6, %15.8, %9.9 ve %18.8 oranlarında direnç tespit edilmiştir. İNH ve RIF direncinin birlikte olduğu çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının oranı %14.7 (65/442) olup, 1999 yılında en yüksek oranda (%19.6) çok ilaca dirençli suş saptanmıştır. Bir olgumuzda suş RIF ve EMB hassas, SM ve İNH dirençli iken, bir yıl sonra RIF ve EMB dirençli olarak tespit edilmiştir. Yüksek orandaki kombine direnç gelecekteki primer direncin boyutlarını işaret ettiğinden, uygunsuz ilaç kullanımının önlenmesi, ilaç duyarlılık testlerinin düzenli olarak yapılması ülkemizde dirençli suşların dağılımının incelenmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: tüberküloz, ilaç direnci, BACTEC

Geliş tarihi: 07.07.2006

Kabul Tarihi: 28.11.2006

ABSTRACT

Evaluation of Combined Drug Resistance with Bactec Method in 442 *Mycobacterium Tuberculosis* Strains

In this study, we examined clinical specimens obtained from 564 patients with suspected tuberculosis and cultured with BACTEC 460 TB system in the Black Sea Technical University Clinical Microbiology Laboratory between 1998-2004. Using the same system, drug-susceptibility tests for isoniazid (INH), rifampicin (RIF), streptomycin (SM) and ethambutol (EMB) were performed in 442 culture positive specimens and the resistance rates were found to be 24.6%, 15.8%, 9.9% and 18.8%, respectively. The rate of resistance to both INH and RIF, referred as multidrug resistance was 14.7% (65/442), and the highest multidrug resistance rate was determined in 1999 (19.6%). While a *Mycobacterium tuberculosis* strain from a patient was sensitive to RIF and EMB, after one year it became resistant to both drugs. Since high rates of combined drug resistance is the indication of the dimension of primary resistance in the future, it seems to be important to prevent inappropriate anti-tuberculous drug prescription, to perform drug susceptibility tests regularly and also to examine the distribution of resistant strains.

Keywords: tuberculosis, drug resistance, BACTEC

Received: 07.07.2006

Accepted: 28.11.2006

GİRİŞ

Günümüzde mikroorganizmalara karşı gelişen direnç gittikçe önem kazanmakta ve tedavi cevabını olumsuz etkilemektedir. Özellikle bazı infeksiyon hastalıklarında olduğu gibi tüberküloz basiline karşı da gelişen direnç, tüm dünyayı ilgilendiren ve toplum sağlığını tehdit eden bir soruna dönüşmüştür [1].

Tüberküloz ilaçlarına karşı gelişen direnç, günümüzde çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİDTB) tanımlaması altında, tedavisi oldukça zor ve pahalı bir hastalık olarak bilinmektedir. Bir basil topluluğunda bulunan bakterilerin %1 veya daha fazlasının, herhangi bir ilaca dirençli olması ilaç direnci olarak tanımlanmıştır. İlaç direnci temelde insan kaynaklı bir sorundur. Bir ülkede dirençli tüberküloz hastalarının görülmesi ve artması, tüberküloz kontrol progra-

mının kötü çalışmasının ve sistemin yetersizliğinin göstergesi olmaktadır [1].

Tüberküloz direnci ile ilgili tanımlar aşağıdaki şekilde özetlenmektedir [2]:

Primer direnç; daha önce tüberküloz tedavi öyküsü olmayan hastada direnç saptanmasıdır. Bir toplumdaki primer izoniazid (INH) direnci, yeni vakalarda kullanılmasi gereken ilaç sayısını belirlemesi açısından önemlidir. Bu oran %4 ve üzerinde ise, o ülkede dört majör tüberküloz ilacı ile tedaviye başlanılmalıdır.

Kazanılmış direnç; bir aydan daha fazla ilaç kullanma öyküsü olan hastalarda saptanan ilaç direncidir. Hastaya uygun olmayan tedavi yapıldığını gösterir.

Kombine direnç; tedavi öyküsü gözetmeksizin, tüm tüberküloz hastaları arasında saptanan direnç oranıdır. Ortamda dolaşan tüberküloz basiline direnç paternini yansıtır. İki ülkeyi karşılaştırmak gerektiğinde daha gerçekçi fikir verir. Bugün saptanan kombine direnç oranı, yakın

Yazışma Adresi: Dr. Özlem Bayraktar Saral, Akçaabat Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, Trabzon-Türkiye, Tel: +90 462 2285803, e-posta: lembayraktar@gmail.com

Tablo I. Örnek dağılımı

Örnek Cinsi	Örnek Dağılımı	
	N	%
Balgam	306	69.2
Bronkoskopik Materyal	63	14.2
Ameliyat Materyali	29	6.6
BOS	10	2.3
Torasentez Mai	8	1.8
İdrar	7	1.6
Açlık Mide Sıvısı	4	0.9
Perikardial Mai	2	0.4
Bilinmeyen Örnek	13	2.9
Toplam	442	100

Tablo II. Örnek dağılımı ve teksif ARB (+)'lik oranları

Örnek Cinsi	Kültür (+)		Teksif ARB (+)	
	N	%	N	%
Balgam	306	69.2	223	72.9
Bronkoskopik Materyal	63	14.2	25	39.7
Ameliyat Materyali	29	6.6	11	37.9
BOS	10	2.3	1	10
Torasentez Mai	8	1.8	2	25
İdrar	7	1.6	2	28.6
Açlık Mide Sıvısı	4	0.9	0	0
Perikardial Mai	2	0.4	0	0
Bilinmeyen Örnek	13	2.9	9	69.2
Toplam	442	100	273	61.8

gelecekteki primer ilaç direncini göstermesi açısından önemlidir.

Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİDTB); en az İNH ve rifampisin (RİF) ile birlikte direnç olması durumudur. Bu durumda tedavi başarısı azalmakta, maliyet ve yan etki riski artmakta, tedavi süresi uzamaktadır.

Çalışmamızda amacımız, tüberküloz hastalarında, tedavi öyküsü gözetmeksizin major anti-tüberküloz ilaçlara karşı gelişen kombine direnci araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 1998-2004 yılları arasında, tüberküloz şüphesi ile gönderilen 564 olguya ait taze klinik örnek değerlendirilmiş, kaydedilmiş olan veri analizleri retrospektif olarak incelenmiştir. Örnek dağılımı tabloda belirtilmiştir (Tablo I). Örnekler dekontaminasyon, homojenizasyon ve nötralizasyon sonrası Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) yöntemi ile boyanarak Asido Rezistan Basil aranmış ve BACTEC 460 TB sisteminde kültürü yapılmıştır. Aynı yıl içinde bir olgudan yalnızca bir örnek çalışmaya dahil edilmiştir.

Mycobacterium tuberculosis kompleks duyarlılık testlerinde National Committee Clinic Laboratory Standards (NCCLS) [3] tarafından önerilen BACTEC 460 TB sistemi kullanılarak dört majör antitüberküloz ilaca (İNH, RİF, streptomisin (SM), etambutol (EMB)) karşı gelişen direnç ve çok ilaca direnç oranları araştırılmıştır. Ayrıca çok ilaca dirençli suşlardaki direncin yıllara göre değişimi ve balgam ve bronkoskopik materyallerdeki çok ilaca dirençli suşlar irdelenmiştir.

BULGULAR

İncelemeye alınan 564 örneğin 442'sinde (%78.4) üreme tespit edilmiştir. Üreme tespit edilen örneklerde üreme

öncesi dekontaminasyon ve homojenizasyon sonrası EZN boyama ile %61.8 (273/442) oranında Asido Rezistan Basil tespit edilmiştir. Üreme tespit edilen örnekler ve teksif ARB pozitiflik oranı incelendiğinde; en yüksek oranda balgam örneklerinde ARB(+)'liği tespit edilmiştir (Tablo II).

Üreme tespit edilen örneklerin dağılımı incelendiğinde; örneklerin %69.2'sinin balgam, %14.2'sinin bronkoskopik materyal, %6.6'sının ameliyat materyali, %2.9'unun bilinmeyen örnek, %2.3'ünün beyin omurilik sıvısı (BOS), %1.6'sının idrar, %0.9'unun açlık mide sıvısı, %0.4'ünün perikardiyal mayı olduğu tespit edilmiştir (Tablo I-II).

Dörtüç kirkiki örneğin İNH, RİF, SM ve EMB direnci sırasıyla; %24.6, %15.8, %9.9 ve %18.8 oranlarında tespit edilmiştir.

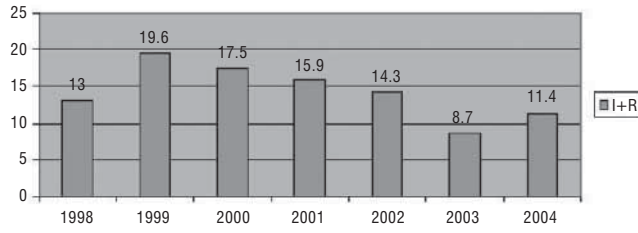
İNH ve RİF direncinin birlikte olduğu çok ilaca dirençli suşların oranı ise %14.7 (65/442) olup, yıllara göre direnç dağılımı incelendiğinde, %19.6 oranı ile direncin 1999 yılında en yüksek değerde olduğu saptanmıştır (Şekil 1).

Bir olgumuzda suş RİF ve EMB hassas, SM ve İNH dirençli iken, bir yıl sonra RİF ve EMB de dirençli olarak tespit edilmiştir.

Yıllara göre major anti-tüberküloz ilaçlarına karşı gelişen direnç dağılımı incelendiğinde, tüm direnç oranlarında düşüş olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 2).

Bulaştırıcılık özelliği olması dolayısı ile balgam örneğindeki ÇİDTB suşları incelendi. 1999 ve 2000 yıllarında yüksek oranlarda iken daha sonra gitgide bu direncin azaldığı gözlemlenmiştir.

ÇİDTB suşlarının örnek dağılımı incelendiğinde %87.7'sinin (57/65) balgam örneği olduğu tespit edilmiştir. *M.tuberculosis* üremesi tespit edilmiş örneklerde ÇİDTB suş oranları incelendiğinde yine %18.8 oranı ile en yüksek balgam örneğinde İNH+RİF direnci birlikte görülmüştür (Şekil 4).



Şekil 1. Yıllara göre çok ilaca dirençli tüberküloz oranları (%)

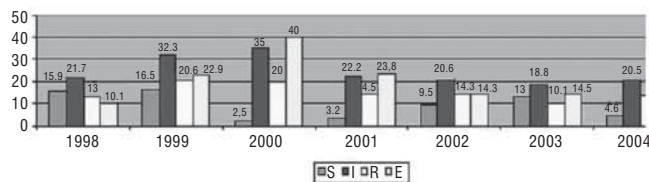
TARTIŞMA

Tüberküloz hastalığı insanlık tarihi kadar eski olmasına karşın bugün birinci grup tüberküloz ilacı olarak kullanılan RİF 1967 yılında bulunmuştur. Tüberküloz ilaçlarına karşı direnç kemoterapi uygulamalarından sonra fark edilmiştir. RİF'in gözetimsiz kullanımı İNH ve RİF'e karşı birlikte direnç gelişimine neden olmuştur. Artık direnç sorunu tüberküloz tedavisinin başarısını tehdit eder boyuta ulaşmıştır [2].

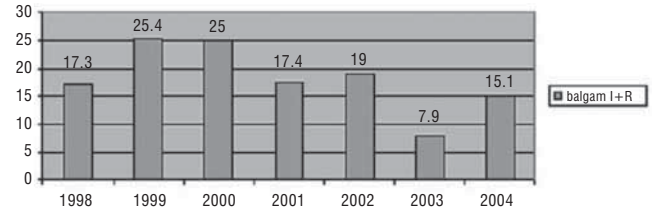
Tüberküloz ilaç direnci, o güne kadar uygulanmış olan tüberküloz kontrol programının kötü çalıştığı ve sistemin yetersiz olduğunun önemli bir göstergesidir. En az İNH ve RİF'e birlikte dirençlilik söz konusu olduğunda, tedavisi sorunlu, mortalite ve morbidite oranları, tedavi maliyeti yüksek, tedavisi için özel bilgi ve ekipman gereksinimi duyulan, kür oranı düşük bir hasta ve hastalık ortaya çıkmaktadır [4,5].

Dünyadaki ÇİDTB suşlarının yerel prevalansları çarpıcı şekilde farklılık göstermektedir. Tüberküloz kontrol programı iyi olan ülkelerde direnç daha düşüktür. Tüberküloz oranlarının yüksekliği, yetersiz kontrol programlarının uygulanması ve tüberküloz tedavilerine uyumsuzluk gibi yüksek oranda ilaç direncine neden olan koşulların bulunduğu ülkelerde, aynı zamanda yetersiz bilgi ve ekipmana sahip laboratuvarların yaygınlığı da direnç prevalansını belirlemede güçlükler neden olmaktadır [2].

Ülkemizde ilaç direnç paternini gösteren güvenilir raporlar bulunmamaktadır. Bununla birlikte bir çok merkezde yapılan çalışmalar direnç sorunu ile karşı karşıya olduğumuzu göstermektedir. Bildirilen rakamlarda Türkiye'deki direnç oranları oldukça yüksektir. Ülkemizde beş büyük merkezin (Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi/Ankara, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Gö-



Şekil 2. Yıllara göre major anti-tüberküloz ilaç direnci dağılımı

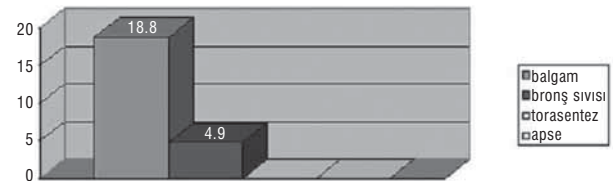


Şekil 3. Yıllara göre *M. tuberculosis* üremiş balgam örneğinde ÇİDTB değişimi (%)

güs Cerrahisi Merkezi/İstanbul, İzmir Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi/İzmir, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi/İstanbul, Heybeliada Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi/İstanbul) 1999 yılındaki verilerinden elde edilen primer ÇİDTB oranı ortalama %3.6, kazanılmış ÇİDTB oranı ortalama %17.3 olarak görülmektedir [2,6]. Fakat büyük merkezlerden derlenmiş olan bu verilerin, bu merkezlere başvuran hastaların daha komplike hasta olmaları nedeni ile, gerçek direnç oranlarını yansıtmadığı düşünülmüştür.

Ülkemizde tedavi öyküsü gözetmeksizin yapılmış çalışmalar gözden geçirildiğinde, Marmara ve Ege Bölgesi'nden toplanan verilerde direncin %1-7 oranında değiştiği görülmektedir [7-14]. Çalışmalarda bölgesel farklılıklar dikkati çekmektedir. Arseven ve arkadaşlarının Doğu Karadeniz Bölgesi'nin verilerini içeren bir çalışmada, 1985-1990 yılları arasında, balgam kültürü pozitif 1388 hastada ilaç direnci araştırılmış, %29.6 İNH direnci, %23.3 RİF direnci bulunmuştur. Toplam primer direnç oranları İNH, RİF, SM ve EMB için sırasıyla %15, %7.5, %12 ve %2.2 olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya 1993 ve 1994 yılının ilk 6 ayında kültür-pozitif olarak saptanan 333 olgunun sonuçları incelenerek benzer şekilde devam edilmiştir. Alınan sonuçlar, başta RİF olmak üzere ilaç direncinin yıllar içinde giderek arttığını, tüberküloz kontrol programının yetersizliğini ve daha sonraki yıllarda bölgede ciddi tedavi sorunlarının yaşanacağını işaret etmiştir [15].

Çalışmamızda, çok ilaca dirençli *M.tuberculosis* suşlarında kombine direnç oranı %14.7 oranında tespit edilmiştir. Bu oran iyi bir tüberküloz kontrol programı oluşturulmazsa gelecekteki primer direncin göstergesi olduğundan dikkate değer bulunmuştur. İNH, RİF, SM, ve EMB direnci ise sırasıyla, %24.6, %15.8, %9.9, %18.8 olarak



Şekil 4. Örneklerdeki ÇİDTB suş dağılımı incelendiğinde;

tespit edilmiş, İNH direnci Arseven ve arkadaşlarının çalışmasına benzer oranda bulunmuştur [15].

Boyalı preparatların mikroskopik incelenmesinin duyarlılığı %22-80 arasında değişmekte olup [16], bizim çalışmamızda üreme tespit edilen olgularda EZN boyama sonrası %61.8 (273/442) oranında Asido Rezistan Basil tespit edilmiştir. Klinik örneklerin teksif ARB (+) 'likleri incelendiğinde balgam örneğinde %72.9, bronkoskopik materyalde %39.7, ameliyat materyalinde (pü, biopsi materyali vs.) %37.9, idrarda %28.6, torasentez maisinde %25 oranları tespit edilmiştir.

Yıllara göre çok ilaca dirençli olgular incelendiğinde; 1999 yılında %19.6 değerinde en yüksek direnç oranı tespit edilmiştir. Ülkemizde bu yıllarda yapılmış diğer çalışmalar incelendiğinde; Karabay ve arkadaşlarının 1999 yılında çok ilaca dirençli tüberküloz suşu oranını %22.9 olarak tespit ettikleri gözlenmektedir [17].

2003 ve 2004 yıllarında çok ilaca dirençli tüberküloz oranımız gerilemiş olup, sırasıyla %9.7 ve %11.4 olarak belirlenmiştir. Yine 2003 ve 2004 yıllarında major ilaçlara karşı direnç oranlarında, bulaştırıcılık özelliği dolayısı ile önem kazanan balgam örneklerindeki ÇİDTB suş oranında da azalma tespit edilmiştir. Bu azalma, laboratuvarın hizmete girdiği ilk yıllarda başvuran hastaların daha önce tedavi almış hastalar olabileceği daha sonraları her hastadan kültür alma oranı arttıkça gerçek değerlere yakın direnç oranları elde edilmiş olabileceğine, ayrıca ülkemizdeki tüberküloz insidansındaki azalma ile paralel olabileceğine bağlanmıştır. [18].

Bu yıllarda yapılmış diğer çalışmalar incelendiğinde, 2004 yılında Samsun'da yapılmış olan bir çalışmada bu oran %4 olarak bulunmuştur [19]. Coğrafi olarak yakın iki bölge olmasına rağmen, bu iki oran arasındaki farklılığın Samsun ve Trabzon'un sağlık hizmeti verdiği bölgelerin farklı olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi daha çok Trabzon, Rize, Artvin gibi tüberküloz insidansının yüksek olduğu, eski Sovyetler Birliği ülkelerine gerek sınır gerekse liman olarak sürekli bağlantı halinde bulunan illere ve Gümüşhane, Bayburt gibi sosyo-ekonomik düzeyi düşük illere sağlık hizmeti vermektedir.

Bir olgumuzda bir yıl ara ile çalışılan aynı vücut örneğinde (balgam) duyarlılık testi sonucunda değişiklik gözlemlenmiştir. Bu sonuç hastanın farklı bir *M.tuberculosis* suşu ile infekte olabirliliği ile açıklanabileceği gibi, değerlendirme eş zamanlı yapılmadığı için sonuçların değerlendirme hatasına da bağlı olabilir.

Bu veriler ışığında bölgemizde acilen DOTS uygulamasına geçilmesi, sürveyans verilerinin düzenlenmesi, sağlık personelinin, hasta ve hasta yakınlarının, tüberküloz

laboratuvarlarında çalışan personelin eğitilmesini de içine alan kapsamlı bir proje geliştirilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu konuda çalışmalara başlanmış, ekibimiz tarafından, sağlık personeli ve tüberküloz, tüberküloz laboratuvarlarının yeniden yapılanması konusunda çeşitli eğitimler düzenlenmiş, bölge tüberküloz laboratuvarları ve dispanser laboratuvarlarındaki teknisyenlere tüberküloz laboratuvarı tanı yöntemleri ve sürveyans konusunda eğitim verilmiştir.

Bir ülkenin çok ilaca dirençli tüberküloz için sıcak nokta ilan edilmesi için bir yılda 500 ve üzerinde çok ilaca dirençli tüberküloz olgusunun tespit edilmesi gerekmektedir [20]. Tüm Türkiye'yi temsil eden bir ilaç direnci çalışması olmamasına rağmen, ülkemizde gerek hastanelerde gerekse bazı bölge merkezlerinde yapılan çalışmalarda, ilaç direnci oranlarının oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Tedavi olmayan veya düzensiz ilaç kullanan bir çok kronik ve dirençli tüberküloz olgusunun toplum içindeki kontrolsüz varlığı, gelecekteki tüberküloz ilaçlarına karşı primer direnç sorununun daha ciddi boyutlara varabileceğini düşündürmektedir. Ciddi boyutlardaki primer direnç ise karşımıza yüksek maliyet, iş gücü artışı, ilaç yan etkileri, artmış mortalite ve morbidite olarak çıkacaktır [21,22].

KAYNAKLAR

1. Çalışır HC. Tüberkülozda direnç sorunu ve dirençli tüberküloz tedavisi. İnfeksiyon Hastalıkları Serisi 2001;4:47-56.
2. Çalışır HC. Tüberkülozda direnç sorunu ve dirençli tüberküloz tedavisi. In: Uzun Ö, Ünal S; eds. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, Ankara: Bilimsel Tıp; 2002:887-901.
3. National Committee Clinical Laboratory Standards: Antimycobacterial susceptibility Testing for *M. tuberculosis*, Tentative standards M24-T, NCCLS, Villanova; 1994.
4. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:423-30.
5. Jacobs RF. Multiple-Drug-Resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1994;19:1-10.
6. Şipit T, Çalışır HC. Tüberkülozda ilaç direnci ve Türkiye. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46(Ek 1):4-11.
7. Otkun M, Akata F, Karabay O ve ark. Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne 1996 yılı içinde başvuran tüberkülozlu olgularda antitüberküloz ilaçlara direnç sorunu. *İnfeksiyon Dergisi* 1997;11:191-6.
8. Tansel Ö, Yüksel P, Kuloğlu F, Akata F. *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının antitüberküloz ilaçlara direnci: Trakya Üniversitesi Hastanesi'nin iki yıllık sonuçları. *İnfeksiyon Dergisi* 2003;17:23-6.
9. Uçan ES. Türkiye'de antitüberküloz ilaçlara direnç sorunu. *Tüberküloz ve Toraks* 1994;42:219-30.
10. Karadağ A, Tokaç M, Güvenli A ve ark. Klinik örneklerden izole edilen tüberküloz basili kompleksinin majör antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Ankem Dergisi* 2004;18:189-92.
11. Şenol G, Kömürçüoğlu B, Kömürçüoğlu A. *Mycobacterium tuberculosis* kökenlerinin antitüberküloz ilaçlara direnç durumu. *İnfeksiyon Dergisi* 2004;18:441-5.

12. Talay F, Altın S, Karasulu L, Kümbetli Ş. İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanserinde 1997-2000 yıllarında belirlenen ilaç direnç oranları. *Van Tıp Dergisi* 2003;10:10-5.
13. Kısa Ö, Albay A, Baylan O, Doğançlı L. Mycobacterium tuberculosis suşlarında antitüberküloz ilaç direnç oranlarının BACTEC 460 TB kültür sistemi ile değerlendirilmesi. *Flora / İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi* 2002;7:171-6.
14. Taşova Y, Yaman A, Saltoğlu N ve ark. Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda tüberküloz ilaçlarına karşı saptanan direnç oranları. *İnfeksiyon Dergisi* 1997;11:97-101.
15. Arseven O, Eraksoy H, Uzun Y ve ark. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde tüberküloz ilaçlarına direnç durumu. *Klinik Dergisi* 1995;8:63-7.
16. Sarıgüzel N, Direk Mikroskopi Teknikleri ve Değerlendirilmesi. In: 21. yy'da Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu Kitabı. Samsun; 2003:291-9.
17. Karabay O, Otkun M, Akata F ve ark. Trakya Bölgesi'nde antitüberküloz ilaç direnci ve ilişkili risk faktörleri. *İnfeksiyon Dergisi* 1999;13:43-50.
18. Bilgiç H, Tüberkülozun Türkiye'deki Durumu ve Eradikasyon Programı. In: 21. yy'da Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu Kitabı. Samsun; 2003:18-32.
19. Karadağ A, Tokaç M, Güvenli A ve ark. Klinik örneklerden izole edilen tüberküloz basili kompleksinin majör antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Ankem Dergisi*. 2004;18:189-92.
20. Beccerra MC, Farmer PE, Kim JY. The problem of drug-resistant tuberculosis: an overview. In: The Global Impact of Drug Resistant Tuberculosis. 1999 Program in Infectious Disease and Social Change. Department of Social Medicine, Harvard Medical School. Boston.
21. Tahaoglu K, Torun T, Sevim T et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Eng J Med* 2001;345:170-4.
22. Sevim T, Aksoy E, Atac G et al. Treatment adherence of 717 patients with tuberculosis in a social security system hospital in Istanbul, Turkey. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:25-31.