

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS KOMPLEKS İZOLATLARININ PRİMER ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARA DUYARLILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Yasemin ÖZ¹, Müge ASLAN¹, Filiz AKŞİT¹, Gül DURMAZ¹, Nuri KİRAZ²

¹Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Mycobacterium tuberculosis kompleks (MTC) tüm dünyadaki infeksiyon kaynaklı ölümlerin en sık nedenlerinden biridir ve tedavide kullanılan primer antitüberküloz ilaçlar; isoniazid (İNH), rifampisin (RİF), pirazinamid (PZA), etambutol (ETM), streptomisin (SM) ve tiasetazon (T)'dur. Ancak antitüberküloz ilaç direnci önemli bir sorundur ve dünyanın pek çok bölgesinde çok ilaca dirençli (ÇİD)-MTC oranı % 5'e yakındır. Laboratuvarımızda 2004-2011 yıllarında izole edilen 284 MTC suşuna duyarlılık testi yapılmıştır. Tüm izolatların 50'si (% 17.6) test edilen antitüberküloz ilaçlardan en az birine dirençli olarak tespit edilmiştir. Tek ilaca dirençte en yüksek oran İNH için saptanırken (% 8.5), ÇİD-MTC sayısı 13 (% 4.6) bulunmuştur. Toplam ilaç direnci İNH için % 14.4, RİF için % 7, SM için % 2.1, ETM için % 2.8 olarak tespit edilmiştir. ÇİD-MTC izolatları tedavi üzerinde önemli etkilere sahiptir, çünkü daha az etkili, daha pahalı ve daha toksik ilaçların tedavide yer almasını gerektirebilir. Sonuç olarak, laboratuvarımızda Türkiye ve dünya ortalamalarına benzer direnç oranları elde edilmiştir. Ülke çapında bu verilerin elde edilmesi ve takibi, tüberküloz kontrol programlarına ve direnç oranlarının azaltılmasına yönelik çalışmalara katkı sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: antitüberküloz ilaç, direnç, duyarlılık, *Mycobacterium tuberculosis*

SUMMARY

The Evaluation of Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* complex Isolates against Primer Antituberculosis Drugs

Mycobacterium tuberculosis complex (MTC) is one of the most reasons of death caused by infections in the world and primer antituberculosis agents for treatment are isoniazide (INH), rifampicin (RIF), pyrazinamide (PZA), ethambutol (ETM), streptomycin (SM) and tiasetazon (T). However antituberculosis drug resistance is an important problem and less than 5 % of new tuberculosis patients were found to be multidrug resistant-MTC in most countries. We tested the antituberculosis susceptibility of 284 MTC isolates in 2004-2011 years. Fifty isolates (17.6 %) were detected as resistant to at least one drug. While the highest rate (8.5 %) of mono drug resistance was obtained with INH, the number of MDR-MTC isolates was found 13 (4.6 %). Total resistance rates of INH, RIF, SM and ETM were 14.4 %, 7 %, 2.1 % ve 2.8 %, respectively. MDR-MTC isolates have the important effects on the treatment, because it can be required less effective, more expensive and more toxic drugs for treatment. Consequently, tuberculosis is still an actual problem and emerging drug resistance effects the treatment programs as negative.

Keywords: antituberculosis drug, *Mycobacterium tuberculosis*, resistance, susceptibility

GİRİŞ

Dünya nüfusunun üçte birinin *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTC) ile infekte olduğu bildirilmektedir⁽⁸⁾. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2010 yılında dünya-

da 6.2 milyon yeni tanı almış olguyla birlikte toplam 8.8 milyon tüberküloz olgusu bulunmaktadır ve 1.1 milyon insan bu nedenle hayatını kaybetmiştir. Ülkemizde ise 15,183'ü yeni olgu olmak üzere, 2010 yılında toplam 16,551 kayıtlı tüberküloz olgusu bulunmaktadır⁽¹⁵⁾.

İletişim adresi: Yasemin Öz, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR
Tel: (0222) 239 29 79/4550, GSM: (0530) 560 58 74
e-posta: dryaseminoz@gmail.com
Alındığı tarih: 01.01.2012, yayına kabul: 24.01.2012

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar başlıca iki grupta incelenebilir. Primer ilaçlar; izoniazid (İNH), rifampisin (RİF), pirazinamid (PZA), etambutol (ETM), streptomisin (SM) ve tiasetazon (T)'dur. Rifabutin, rifapentin, sikloserin, etiyonamid, amikasin, kanamisin, kapreomisin, paraaminosalisilik asit, levofloksasin ve moksifloksasin gibi daha toksik ve zor tolere edilebilen ilaçlar ise sekonder ilaçlar grubunda yer alır⁽²⁾. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tüberkülozun başlangıç tedavisinde primer ilaçların kombine kullanımı önerilmektedir. Bununla birlikte antitüberküloz ilaç direnci önemli bir sorun oluşturmaktadır. Primer antitüberküloz ilaçlardan en azından İNH ve RİF direnci gösteren izolatlar "çok ilaca dirençli (ÇİD)" olarak tanımlanmakta ve 2010 yılı için dünyanın çoğu bölgesinde % 5'den daha az oranda saptandığı bildirilmektedir⁽¹⁵⁾. Ülkemizde ise farklı zamanlarda ve farklı bölgelerde yapılan yayınlarda ÇİD tüberküloz (ÇİD-MTC) izolatlarının oranı % 4-6 arasında bildirilmektedir^(3,4,6,7). Biz de 2004-2011 yılları arasındaki 8 yıllık dönemde laboratuvarımızda izole edilen MTC izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılıklarını değerlendirmeyi ve direnç oranlarını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2004-Ekim 2011 arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikobakteriyoloji laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş MTC izolatları çalışmaya alınmıştır. Laboratuvarımızda mikobakteri kültürü ve duyarlılık testleri için Ocak 2004-Ekim 2008 tarihleri arasında BACTEC 460 TB (Becton Dickinson, ABD) ve Ekim 2008-Ekim 2011 tarihleri arasında ise Mycolor TK (Salubris AŞ, İstanbul) otomatize kültür sistemleri kullanılmıştır. Tüm örnekler aynı zamanda Löwenstein-Jensen besiyerine de ekilmiştir. Belirtilen dönemde saptanan 443 MTC üremesinin bazen duyarlılık kitleri temin edilemediğinden 341'ine duyarlılık testi yapılabilmektedir.

Mikobakteriyel kültür: Hastalardan alınan solunum yolu örnekleri (balgam, bronkoalveoler lavaj) N-asetil-L-sistein-sodyum hidrok-sit (NALC-NaOH) yöntemi kullanılarak homojenize, dekontamine ve konsantre edilmiştir. Steril vücut sıvıları (BOS, plevral sıvı, eklem sıvısı) ise dekontaminasyon uygulaması yapılmadan işleme alınmıştır. Löwenstein-Jensen besiyerine ve üretici firmaların önerileri doğrultusunda BACTEC 460 TB ya da Mycolor TK otomatize kültür sistemlerine ekim yapılmış ve Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyama için de en az iki preparat hazırlanmıştır. Ekimi yapılan örnekler otomatize cihazlar ile pozitif uyarı alınmaya kadar veya sekiz hafta boyunca inkübe edilmiş, pozitif bulunduğu *M.tuberculosis* ve tüberküloz dışı mikobakteri ayırımı BACTEC 460 TB sisteminde NAP (p-nitro- α -acetylamino- β -hydroxypropio-phenone) testi, Mycolor TK sisteminde ise TK ANTI TB & PNB KIT (Salubris AŞ, İstanbul) ile yapılmıştır. Bu kit hem MTC'i tüberküloz dışı mikobakterilerden ayıran hem de antitüberküloz duyarlılık testi için gerekli antibiyotikleri içeren tüplerden oluşmaktadır. TK PNB para-nitro-benzoik asit (750 μ g/mL) içeren bir TK MEDIUM türüdür.

BACTEC 460 TB duyarlılık testi: BACTEC sisteminde ve/veya Löwenstein Jensen besiyerinde üreyen *M.tuberculosis* kompleks izolatları BACTEC 12B şişesine pasajlanmıştır. Üreme indeksi (GI) 500-799'a ulaştıktan sonra dört adet antibiyotikli (son konsantrasyon SM için 2 μ g/mL, İNH için 0.1 μ g/mL, RİF için 2 μ g/mL, ETM için 2.5 μ g/mL) ve bir adet antibiyotiksiz kontrol besiyerine üretici firma önerilerine göre inoküle edilmiş ve sonuçlar 5-12 gün içinde değerlendirilmiştir. Kontrol şişelerinin GI değeri \geq 30 olduğunda test sonlandırılmış, Δ GI (günlük GI değerleri arasındaki fark) antibiyotikli şişelerde kontrol şişelerine göre daha düşük ise antibiyotiğe duyarlı, daha yüksek ise dirençli olarak değerlendirilmiştir.

Mycolor TK duyarlılık testi: Sistem içerdiği çoklu renk belirteçleri ile mikobakterilerin üremesini erken saptayan bir kültür sistemidir. Besiyerlerinde olan renk değişikliği, sistemdeki okuyucu aracılığıyla değerlendirilmektedir.

Besiyerinin ekim yapılmadan önceki rengi kırmızıyken, mikobakteri üremesiyle renk sarıya, bakteri, mantar gibi kontaminantların üremesi ile yeşile dönüşür. Bu sistemde üreyen MTC izolatları TK ANTI TB & PNB KIT sistemine inoküle edilmiştir (ilaç son konsantrasyonları; İNH için 0.2 µg/ml, RİF için 1.0 µg/ml, SM için 2.0 µg/ml ve ETM için 7.5 µg/ml). Sistem içinde yer alan TK MEDIUM tüpü sarı renge dönüştüğünde test sonlandırılmıştır. TK PNB kırmızı kalmışsa bu mikobakteri türü MTC grubuna ait, her ikisi de sarı renge dönmüşse tüberküloz dışı bir tür olarak tanımlanmıştır. TK MEDIUM sarı renge dönüştüğünde antimikobakteriyel antibiyotik içeren herhangi bir tüp sarıya dönüşmüşse izolat dirençli, kırmızı kalmış ise duyarlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Belirtilen dönemde tüberküloz kültürü için laboratuvarımıza 6195 klinik örnek gönderilmiş ve bunların 443'ünde MTC üremesi saptanmıştır. Bunların 341'ine antitüberküloz duyarlılık testi yapılmıştır. Aynı hastaların tekrar eden 57 örneği çalışmadan çıkarılmış ve kalan 284 MTC izolatı değerlendirmeye alınmıştır. Etkenlerin izole edildiği klinik örneklerin dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Bunların 234'ü (% 82.4) tüm ilaçlara duyarlı bulunurken, 50 izolat (% 17.6) test edilen antitüberküloz ilaçlar-

Tablo 1. Etkenlerin izole edildiği klinik örneklerin dağılımı [n (%)].

Balgam	165	(58)
BAL	73	(25.7)
Apse	23	(8)
Plevral sıvı	7	(2.4)
Doku	6	(2.1)
Eklem sıvısı	4	(1.4)
BOS	3	(1)
İdrar	2	(0.7)
Açlık mide suyu	1	(0.3)
Toplam	284	

BAL: bronkoalveoler lavaj, BOS: beyin omurilik sıvısı.

dan en az birine dirençli olarak tespit edilmiştir (Tablo 2). Tek ilaca direnç oranları değerlendirildiğinde en yüksek oran İNH ile elde edilirken (% 8.5), iki ilaca dirençte İNH+RİF (% 2.5), üç ilaca dirençte ise İNH+RİF+ETM (% 1.1) ile en yüksek oranlar gözlenmiştir. ETM ve SM için sadece birer izolat dirençli bulunmuştur. En azından İNH ve RİF direnci saptanan ÇİD-MTC sayısı 13 (% 4.6) bulunmuştur. İNH, RİF, SM ve ETM için toplam ilaç direnç oranları sırasıyla % 14.4 (n=41), % 7 (n=20), % 2.1 (n=6) ve % 2.8 (n=8) olarak tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Tüberküloz yıllardır günceliğini koruyan, gelişmiş ve gelişmekte olan pek çok ülkede önemli morbidite ve mortalite oranlarına sahip,

Tablo 2. Antitüberküloz ilaç duyarlılık sonuçları [n (%)].

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Toplam (%)
Tüm ilaçlara duyarlı	19 (68)	19 (73)	28 (100)	39 (78)	56 (88)	30 (83)	14 (70)	29 (91)	234 (82.4)
Saptanan direnç									
İNH	3	7	0	6	5	2	0	1	24 (8.5)
RİF	0	0	0	1	1	0	5	0	7 (2.5)
ETM	0	0	0	0	1	0	0	0	1 (0.3)
SM	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (0.3)
İNH+RİF	2	0	0	2	0	2	0	1	7 (2.5)
İNH+ETM	0	0	0	1	1	0	0	0	2 (0.7)
İNH+SM	0	0	0	0	0	1	1	0	2 (0.7)
SM+RİF	0	0	0	0	0	0	0	0	0
İNH+RİF+ETM	3	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)
İNH+RİF+SM	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.3)
İNH+SM+ETM	0	0	0	0	0	0	0	0	0
İNH+RİF+SM+ETM	1	0	0	0	0	0	0	1	2 (0.7)
Toplam	28	26	28	50	64	36	20	32	284

İNH: izoniazid, RİF: rifampisin, ETM: etambutol, SM: streptomisin.

ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır. Hızlı ve doğru tanı ile duyarlılık testine dayalı uygun ilaç tedavisi hastalığın kontrolünde büyük öneme sahiptir. İNH ve RİF en az yan etkiye sahip en etkili antitüberküloz ilaçlardır. Bununla birlikte son yıllarda İNH ve RİF'e karşı direncin birlikte bulunduğu ve çoklu ilaç direnci olarak tanımlanan suşların ortaya çıkması, tüberküloz tedavisinde karşılaşılan önemli bir sorundur. Bu durumda daha az etkili, daha pahalı ve daha toksik ilaçların tedavide yer alması gerekeceğinden ÇİD-MTC izolatları tedavi üzerinde önemli etkilere sahiptir⁽¹⁵⁾. Bu nedenle tedavinin doğru yönlendirilmesi, dirençli suşlarla bulaşma zincirinin kırılması ve direnç yayılımının önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

MTC'in sıklıkla oluşturduğu enfeksiyon tablosu akciğer tüberkülozudur ve balgam en kolay elde edilebilen alt solunum yolu örneğidir. Bu nedenle laboratuvarımıza tüberküloz kültürü için en fazla gönderilen örneğin balgam olması beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de tüberküloz önemli bir sağlık sorunudur ve artan ilaç direnci hastalığın tedavi ve kontrolünü güçleştirmektedir. Tedavide yaygın kullanılan primer antitüberküloz ilaçların değerlendirildiği birçok çalışmada toplam direnç oranları İNH için % 10-25, RİF için % 3-16, SM için % 0.7-19 ve ETM için % 0.7-10 arasında bildirilmektedir^(4,6,7,11,12). Sağlık Bakanlığının "Türkiye'de Verem Savaşı 2010 Raporu"nda ise 2005-2008 yıllarında bu ilaçlar için saptanan direnç oranları yukarıdaki sırasıyla % 11.5-14.4, % 6.6-7.1, % 7.5-9.7 ve % 3.6-5.0 arasında verilmiştir⁽¹³⁾. Bu oranlara benzer şekilde çalışmamızda da İNH, RİF, SM ve ETM için toplam ilaç direnç oranları sırasıyla % 14.4, % 7, % 2.1 ve % 2.8 olarak tespit edilmiştir. Bütün bu çalışmaların en dikkat çekici ortak özelliği yüksek İNH direncidir. Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda da, bölgelere göre direnç oranları arasında belirgin farklılıklar bulunduğu ve en yüksek direnç oranına sahip primer antitüberküloz ilacın İNH olduğu gözlenmiştir^(1,9,10). Diğer primer antitüberküloz ilaçlara kıyasla daha yüksek oranda gözlenen İNH direncinin, bu ilacın hem profilaksinde hem de tedavide daha sıklıkla kullanılmasıyla ilişkili olabileceği

düşünülmektedir.

Türkiye'de Verem Savaşı 2010 Raporu verilerine göre 2008 yılında toplam 4,963 hastanın ilaç duyarlılık testi sonuçları incelenmiş; % 19.1'inde en az bir ilaca direnç saptanırken, en yüksek oranlarda direncin de İNH'e karşı geliştiği görülmüştür⁽¹³⁾. Aynı rapora göre, ilaç duyarlılık testi yapılan olguların % 5.3'ü (263 izolat) ÇİD-MTC bulunmuş olup, çok ilaca direnç oranı yeni olgularda % 3, tedavi görmüş olgularda % 18.6 olarak saptanmıştır. Türkiye'de çeşitli bölgelerde yapılan direnç çalışmalarında da ÇİD tüberküloz oranları % 2.2 -14.7 arasında değişmektedir^(4-6,7,11,12). Çalışmamızda 17 (% 6) izolatta birden fazla ilaca karşı direnç saptanmıştır. Bunların 13'ü (% 4.5) en azından İNH ve RİF'e dirençli olarak saptanmış (ÇİD-MTC) ve bu oran ülke ortalaması ile uyumlu bulunmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü ÇİD tüberküloz olgularının oranında yıllar içinde artış olduğunu bildirmektedir⁽¹⁵⁾. Ancak yıllara göre değerlendirdiğimizde, 2006 ve 2011 yıllarında yüksek duyarlılık oranlarını, 2004, 2005 ve 2010'da ise yüksek direnç oranlarını gözlemiş olmakla birlikte, anlamlı bir değişim eğilimi saptanmamıştır. Bununla birlikte böyle bir farklılığı değerlendirebilmek için yıllar bazında izole edilen ve direnç saptanan izolat sayımızın yetersiz olduğu düşünülebilir.

ÇİD-MTC suşları tarafından oluşturulan enfeksiyonlarda tedavi başarısının düşük olduğu ve özellikle İNH direncinin % 4'den fazla olduğu bölgelerde mutlaka duyarlılık testi sonrasında tedaviye başlanması gerektiği bildirilmektedir⁽¹⁴⁾. Çok ilaca dirençli suşların ortaya çıkışı duyarlılık testlerine dayanmayan ilaç seçimi, yetersiz tedavi programları ya da hastaların tedaviye uyumsuzluğuyla ilişkili olabilir. ÇİD-MTC olgularının tedavisi zordur çünkü daha uzun süre ve daha pahalı ilaçların kullanımını gerektirir.

Sonuç olarak, tüberküloz hâlâ önemini korumakta olan güncel bir sorundur ve birlikte ortaya çıkan ilaç direncinin, tedavi programlarının başarısını olumsuz etkileyeceği düşünülmektedir. Laboratuvarımızda primer antitüberküloz ilaç direnci % 17.6 ve ÇİD-MTC oranı % 4.6 bulunmuştur. En yüksek primer ilaç direnci ise İNH ile gözlenmiştir. Bu sonuçlar benzer çalış-

malarla uyumludur ve tüberkülozda ortaya çıkan direnç sorunu ve buna bağlı ortaya çıkabilecek tedavi sorununa dikkat çekmesi açısından önemlidir. Bu nedenle tüberkülozda direncin gelişimini ve yayılımını önlemek için kültür ve duyarlılık testlerinin yaygınlaştırılması, buna uygun tedavi protokollerinin seçimi, hastaların antitüberküloz tedaviye uyumunun artırılması ve gözetim altında tedavi uygulanmasını da içeren kontrol programlarının uygulanması için gereken çaba gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Alberte-Castiñeiras A, Campos-Bueno A, López-Urrutia L et al. Drug-resistance in Mycobacterium tuberculosis in Castilla y León, Spain, 2001-2005: third collaborative study, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28(10):706-9. PMID:20627375
2. Almeida da Silva P, Ainsa JA. Drugs and drug interactions, "Palomino JC, Leao SC, Ritacco V (eds): Tuberculosis 2007 from Basic Science to Patients Care" kitabında s. 593-633, Available from: <http://www.tuberculosistextbook.com/tb/drugs.htm>
3. Ay Altıntop Y, Perçin D. Mikobakteriyoloji laboratuvarında izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleks suşlarının agar orantılama yöntemi ile duyarlılıklarının araştırılması, *Erciyes Tıp Derg* 2009;31(3):226-30.
4. Aydın F, Kaklıkkaya N, Bayramoğlu G ve ark. Klinik örneklerden izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleks suşlarının antibiyotiklere direnç oranları, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(1):36-42. PMID:21341157
5. Aydın O, Beğendik Cömert F, Külah C, Aktaş E, Sümbüloğlu V. Zonguldak ilinde izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının BACTEC MGIT 960 sistemi ile belirlenmesi, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008;38(2):61-70.
6. DüNDAR D, Sönmez-Tamer G. Mycobacterium tuberculosis kompleksi izolatlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları, *Klinik Derg* 2009;22(2):52-4.
7. Karadağ A, Tokaç M, Güvenli A, Sünbül M, Günaydın M, Saniç A. Klinik örneklerden izole edilen tüberküloz basili kompleksinin majör anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları, *ANKEM Derg* 2004;18(4):189-92.
8. Kilic A, Drake W. Advance in the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis and detection of drug resistance, "Tang YW, Stratton C (eds): Advance Techniques in Diagnostic Microbiology" kitabında s.387-410, Springer Science Press, New York (2006).
9. Minime-Lingoupou F, Manirakiza A, Yango F, Zandanga G, Le Faou A, Rigouts L. Relatively low primary resistance to anti-tuberculosis drugs in Bangui and Bimbo, Central African Republic, *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(5):657-61. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.10.0292> PMID:21756518
10. Ndung'u PW, Kariuki S, Ng'ang'a Z, Revathi G. Resistance patterns of Mycobacterium tuberculosis isolates from pulmonary tuberculosis patients in Nairobi, *J Infect Dev Ctries* 2012;6(1):33-9. PMID:22240426
11. Perincek G, Tabakoğlu E, Otkun M, Özdemir L, Özdemir B. Mycobacterium tuberculosis üremesi saptanan akciğer tüberkülozlu hastaların antitüberküloz ilaçlara direnç oranları, *Türk Toraks Derg* 2011;12(3):111-3. <http://dx.doi.org/10.5152/ttd.2011.25>
12. Saral OB, Sucu N, Boz GA, Erdem M, Koksali İ. 442 Mycobacterium tuberculosis suşunda BACTEC yöntemi ile kombine ilaç direncinin araştırılması, *Türk Toraks Derg* 2007;8(3):174-8.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye'de Verem Savaşı 2010 Raporu, Sağlık Bakanlığı, Ankara (2010).
14. Tansel Ö, Yüksel P, Kuloğlu F, Akata F. Mycobacterium tuberculosis suşlarının antitüberküloz ilaçlara direnci: Trakya Üniversitesi Hastanesi'nin iki yıllık sonuçları, *İnfeksiyon Derg* 2003;17(1):23-6.
15. World Health Organization, Global tuberculosis control: WHO Report, WHO, Geneva (2011).