

Edirne İlinde 1996-2006 Yılları Arası Antitüberküloz İlaç Direnç Oranlarındaki Değişim

The Change of Antituberculosis Drug Resistance Rate in Edirne Region in 1996 and 2006

Gökhan Perincek¹, Erhan Tabakoğlu², Metin Otkun³, Levent Özdemir⁴

¹ Hakkari Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Hakkari

² Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Edirne

³ Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Çanakkale

⁴ Dörtüyl Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Hatay

ÖZET

Amaç: İlimizde 1996 ve 2006 yılları arasında antitüberküloz ilaç direnç oranındaki değişimi saptamak.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya, 1996 ve 2006 yıllarında *Mycobacterium tuberculosis* üremesi saptanan hastalar alındı. İsoniazid, rifampisin, etambutol, streptomisin ve çoklu ilaç direnci saptanan hastaların bilgileri, SPSS 15 veri tabanına yüklendi ve istatistiksel inceleme yapıldı.

Bulgular: Yapmış olduğumuz çalışmada; 1996 yılında 70 hastada *Mycobacterium tuberculosis* üremesi saptandı. Bunlardan 21'inde isoniazid, 8'inde rifampisin, 7'sinde etambutol, 27'sinde streptomisin ve 5'inde çok ilaca direnç saptandı. 2006 yılında ise; 47 hastada *Mycobacterium tuberculosis* üremesi saptandı. Hastaların 11'inde isoniazid, 4'ünde rifampisin, 1'inde etambutol, 2'sinde streptomisin ve 3'ünde çok ilaca direnç saptandı. Dirençli değişimi karşılaştırıldığında; isoniazid dirençli hasta sayısının 21'den 11'e (%30'dan %23.4'e), rifampisin dirençli hasta sayısının 8'den 4'e (%11'den %8.5'e), etambutol dirençli hasta sayısının 7'den 1'e (%13'ten %2.1'e), streptomisin dirençli hasta sayısının 27'den 2'ye (%39'dan %4.3'e) ve çok ilaca dirençli hasta sayısının da 5'ten 3'e (%7'den %6.4'e) gerilediği saptandı.

Sonuç: İlimizde on yıllık süre zarfında antitüberküloz ilaç direncinde; isoniazid, rifampisin, etambutol ve çok ilaca direnç de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olmazken, streptomisin direncindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Anahtar sözcükler: antitüberküloz ilaç direnci, *Mycobacterium tuberculosis kompleks*

ABSTRACT

Objective: To establish the change in the ratio of the antituberculosis drug resistance in Edirne region between 1996-2006.

Materials and Methods: The patients, who were detected with *Mycobacterium tuberculosis* proliferation in the cultures, were enrolled to the study between 1996-2006. The patients, who were diagnosed with isoniazid, rifampicin, ethambutol, streptomycin and multi-drug resistance were selected and their data of was uploaded to SPSS software in order to perform statistical analysis.

Results: We found the *Mycobacterium tuberculosis* proliferation of cultures in 70 patients in 1996, where 21 patients had isoniazid, 8 patients had rifampicin, 7 patients had ethambutol, 27 patients had streptomycin, and 5 patients had multi-drug resistance. In 2006, *Mycobacterium tuberculosis* proliferation was established in 47 patients. Of these, 11 patients had isoniazid, 8 had rifampicin, one patient had ethambutol, 2 patients had streptomycin and 3 patients had multi-drug resistance. We compared the changes in the resistance figures and found a decrease of drug resistance as follows: in isoniazid, from 21 patients (30%) to 11 patients (23.4%); in rifampicin, from 8 patients (11%) to 4 patients (8.5%); in ethambutol, from 7 patients (13%) to one patient (2.1%); in streptomycin, from 27 patients (39%) to 2 patients (4.3%); in multi-drug, from 5 patients (7%) to 3 patients (6.4%).

Conclusion: Although statistically significant decrease of drug resistance was not found in isoniazid, rifampicin, ethambutol and multi-drug, a significant drug resistance was established in streptomycin in Edirne region during the 10 years period.

Keywords: antituberculosis drugs resistance, *Mycobacterium tuberculosis complex*

Alındığı tarih: 07 Temmuz 2010; **Revizyon sonrası alınma:** 22 Aralık 2010; **Kabul tarihi:** 22 Aralık 2010

Yazışma adresi (Address for correspondence): Uzm. Dr. Gökhan Perincek, Hakkari Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları 30000 Hakkari, Tel: 0 (438) 211 07 02-1307; E-posta: drgokhanperincek@myynet.com

© 2010 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2010;12(3): 129-133

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

GİRİŞ

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis complex* olarak tanımlanan bir grup mikobakteri tarafından oluşturulan, çok değişik klinik görünümlere sahip kronik, granülomatöz bir enfeksiyondur. Hastalığın oluşumundan %97-99 oranında *Mycobacterium tuberculosis* sorumludur. Olguların %80'inden fazlası akciğer tüberkülozudur.^{1,2}

Tüberküloz çoğunlukla genç yetişkinleri etkilemektedir. Hastalık her yıl yaklaşık 1.8 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. Ölümün büyük çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde gözlenmektedir.³ Ölüm ve hastalığın görülme oranındaki artış; erken tanı koymada gecikme, etkili tedavinin planlanması ve uygulanmasındaki başarısızlıktan kaynaklanmaktadır.⁴ Gelişmiş ülkeler bu sorunu kısmen çözmüş olmalarına rağmen gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde hastalık halen tehlikeli boyutlardadır. Ancak son yıllarda gelişmiş ülkelere olan göç hareketleri ve AIDS nedeniyle bu ülkelerde tüberküloz tekrar önem kazanmaya başlamıştır.⁵

Ülkemizde, tüberküloz hastalığı değerlendirildiğinde; hastalık insidansı açısından, başarılı kontrol programı uygulanmış ülkeler ile kötü program uygulanmış ülkeler arasında olduğu görülmektedir. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı 2009 raporuna göre; 1996 yılında 21.112 yeni olgu saptanmış ve insidansı yüz binde 33,7, 2006 yılında ise yeni olgu sayısı 18.544'e ve insidans ise yüz binde 25,4'e gerilemiştir.⁶ Biz de çalışmamızda, Edirne ilinde 1996 ve 2006 yıllarındaki *Mycobacterium tuberculosis* üremesi saptanan hastaların, antitüberküloz ilaç direnç oranlarındaki değişimi saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz, Edirne ilinde bulunan, 1100 yatak kapasitesine sahip bölgenin en büyük hastanesidir. Çalışmamız, 1996 yılında yapmış olduğumuz ve antitüberküloz ilaç direnç oranlarının saptandığı çalışmaya uygun olarak yapıldı.⁷ Hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastalardan gönderilen balgam, bronş lavajı, bronkoalveoler lavaj, plevral sıvı, beyin omurilik sıvısı, idrar, abse, asit örneklerinin BACTEC 460 TB sisteminde kültürü yapıldı. *Mycobacterium tuberculosis* üremesi saptanan ve kültür antibiyogramında; izoniazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol (EMB), streptomisin (SM) ve çok ilaca dirençli (ÇİD) olan olgular çalışmaya alındı. Olgular çalışmaya alınırken primer ve sekonder direnç ayrımı yapılmadan, üreme saptanan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar; tekli direnç, çoklu ilaç direnci ve çok ilaca dirençli tüberküloz olarak gruplara ayrıldı. Veriler SPSS 15 veri tabanına yüklendi ve χ^2 testi uygulanarak direnç oranlarındaki değişim karşılaştırıldı.

Olguların direnç tanımları aşağıda yapılmıştır:^{1,8}

Tekli direnç: Birinci sıra antitüberküloz ilaçların yalnızca birine karşı oluşmuş direnç.

Çoklu ilaç direnci: İki ya da daha fazla ilaca karşı saptanan direnç.

Çok ilaca dirençli tüberküloz: Çoklu ilaç direncinin özel bir şeklidir. INH ve RIF direncinin birlikte bulunduğu tüm direnç kombinasyonlarını gösterir.

BULGULAR

1996 yılında yapılan çalışmada, 70 hastada *Mycobacterium tuberculosis* üremesi mevcuttu. Hastaların 15'i (%21) kadın, 55'i (%79) erkek olup yaş ortalaması 44.9±17.1'di. Hastaların 57'sinde (%81) yalnız akciğerde, 5'inde (%7) akciğerin yanı sıra bir ekstrapulmoner odakta ve 8'inde (%12) yalnız ekstrapulmoner odakta tutulum saptanırken, 2006 yılında ise 47 hastada *Mycobacterium tuberculosis* üremesi saptandı. Hastaların 11'i (%23) kadın, 36'sı (%77) erkek olup yaş ortalaması 42.7±16.4 olarak tespit edildi. Hastaların 40'ında (%85) yalnız akciğerde, 4'ünde (%9) akciğerin yanı sıra bir ekstrapulmoner odakta ve 3'ünde de (%6) yalnız ekstrapulmoner odakta tutulum saptandı (**Tablo I**).

1996 yılında yapılan çalışmanın 21'inde (%30) INH, 8'inde (%11) RIF, 7'sinde (%13) EMB, 27'sinde (%39) SM, 5'inde (%7) ÇİD mevcutken; 2006 yılında 11'inde (%23) INH, 4'ünde (%9) RIF, 1'inde (%2) EMB, 2'sinde (%4) SM, 3'ünde (%6) ÇİD saptandı (**Şekil 1**).

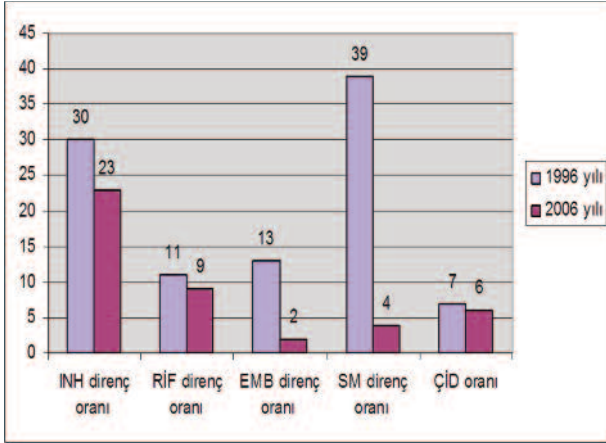
1996 ve 2006 yıllarında antitüberküloz ilaç direnci saptanan hasta sayıları karşılaştırıldığında; INH dirençli hasta sayısının 21'den 11'e, RIF dirençli hasta sayısının 8'den 4'e, EMB dirençli hasta sayısının 7'den 1'e, SM dirençli hasta sayısının 27'den 2'ye ve ÇİD'li hasta sayısının 5'ten 3'e gerilediği saptandı. SM direnci saptanan hasta sayısındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (**Tablo II**).

TARTIŞMA

Tüberküloz hastalığı insanlık tarihi kadar eski olmasına karşın, bugün birinci grup tüberküloz ilacı olarak kullanılan SM 1940'lı yıllarda bulunmuştur. Daha sonra INH, EMB

Tablo I. Hastaların genel özellikleri

	1996 yılı	2006 yılı
Cinsiyet		
Kadın	15 (%21)	11 (%23)
Erkek	55 (%79)	36 (%77)
Tbc tutulumu		
Akciğer	57 (%81)	40 (%85)
Akciğer ve ekstra pulmoner	5 (%7)	4 (%9)
Ekstra pulmoner	8 (%12)	3 (%6)



Şekil 1. 1996 ve 2006 yıllarındaki antitüberküloz ilaç direnç oranları

ve pirazinamid (PZN) bulunmuş ve tüberküloz tedavisinde kombine ilaç kullanımı yaygın olarak kabul görmüştür.^{9,10} Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaç sayısının az olmasının yanında, bu ilaçlara karşı bakterilerin direnç kazanmış olması da önemli bir sorundur.¹¹

Dirençli suşların ortaya çıkmasının en önemli nedeni hastaların tedaviye uyumsuzluğu ve yanlış uygulanan tedavi rejimleridir. Hastanın tedaviye uyumsuzluğu sadece orta ve geri kalmış ülkeler için değil, gelişmiş ülkeler için de sorun oluşturmaktadır.^{12,13}

Antitüberküloz ilaçlara karşı gelişen direnç, spontan kromozomal mutasyonlar sonucu oluşur. Bu mutasyonların

karakteristik özelliği birbirinden bağımsız olmalarıdır. Bir tüberküloz kavitesi genellikle 10^7 ile 10^9 basil içerir. Eğer INH direnci gelişen mutasyonlar bakterilerin 10^6 replikasyonun 1'inde, RİF'e direnç geliştiren mutasyonlar bakterinin 10^8 replikasyonun 1'inde oluşuyorsa, hem INH hem de RİF'e direnç geliştiren spontan mutasyonların olasılığı $10^6 \times 10^8 = 10^{14}$ replikasyonda 1 olur. Bu sayıdaki bakterinin yaygın kaviter pulmoner tüberkülozda bile bulunmadığı düşünüldüğünde, INH ve RİF'e spontan direnç gelişim şansı pratikte çok zordur.¹⁴

Ülkemizde 1990-1995 yılları arasında yapılan çalışmalarda en fazla başlangıç direncinin SM ve INH'a karşı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalardan Yaman ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, INH direnci %16.9, SM direnci %14.2 olarak bulunmuştur.¹⁵ Son dönemde yapılan çalışmalarda ise SM direncinin gerilediği, buna karşılık INH ve RİF direncinin ilk sıraları aldığı saptanmıştır. Bu çalışmalardan Kocazeybek'in¹⁶ yapmış olduğu çalışmada; INH direnci %19.6, RİF direnci %14.7, SM direnci %6.5, EMB direnci %3.2 olarak bulunmuştur. Konuyla ilgili yapılan çalışmalar ve Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı verilerine göre antitüberküloz ilaç direnç oranları **Tablo III**'te özetlenmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada da benzer şekilde antitüberküloz ilaç direnci sıralamasında; 1996 yılında 1. sırada SM direnci (%39), 2. sırada INH direnci (%30), 2006 yılında ise 1. sırada INH direnci (%23), 2. sırada ise RİF direnci (%9) olduğu saptandı. Antitüberküloz ilaçlar arasında en

Tablo II. Antitüberküloz ilaç direnci saptanan hasta sayısı ve yıllara göre değişim oranları

	Hasta sayısı (n)	İzoniazid direnci (n,%)	Rifampisin direnci (n,%)	Etambutol direnci (n,%)	Streptomisin direnci (n,%)	Çok ilaca direnç (n,%)
1996 yılı	70	21, %30	8, %11	7, %13	27, %39	5, %7
2006 yılı	47	11, %23	4, %9	1, %2	2, %4	3, %6
p değeri		>0.05	>0.05	>0.05	0.00	>0.05

Tablo III. Ülkemizde antitüberküloz ilaçlara karşı saptanan direnç oranları (%)

Kaynak	Yıl	INH	RİF	SM	EMB	ÇİD
Özşahin ve ark. ¹⁷	1995-1997	14.4	23.6	18.3	13.4	8.8
Kartaloğlu ve ark. ⁵	1999-2000	14.8	3	2.5	10.7	2.7
Orhan ve ark. ¹³	1998-2001	13.9	2.9	1.9	3.4	12.9
Saral ve ark. ¹⁰	1998-2004	24.6	15.8	9.9	18.8	14.7
Doğan ve ark. ⁹	1999-2004	21	5.2	5.2	2.9	3.4
Kömürçüoğlu ve ark. ¹	1999-2004	12	14	9.7	6	7.7
Zer ve ark. ¹⁸	2004-2006	6.0	2.7	2.7	2.3	9.7
Altıntıp ve ark. ⁴	2005-2006	6	6	0	0	-
Dünder ve ark. ²⁰	2007-2008	13	-	4	3	5
Türkiye geneli ⁶	2007	14.4	7.1	8.2	3.6	4.9

yüksek oranda direncin INH'a karşı olmasının en önemli sebebi, INH'ın kemoprofilaksiste ve tedavide en fazla kullanılan ilaç olmasından kaynaklandığını, SM direncinde gözlenen düşüşün ise günümüzde beş majör ilaç arasında kullanımının azalmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çok ilaca dirençli basille infekte olan hastalar, uzun süre yayma pozitif kaldıklarından dolayı daha fazla kişiyi infekte edebilirler. Bu durum primer ilaç direnç oranlarının yükselmesine ve tüberküloz tedavisinin zorlaşmasına yol açacaktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, yayma pozitif bir akciğer tüberkülozlu olgu bir yılda 10-15 kişiyi infekte etmektedir.⁷ Bunun yanı sıra, majör ilaç direnç oranlarının yüksek olması ve özellikle çok ilaca dirençli olgularda minör ilaçlar ile daha uzun süre ve daha pahalı bir tedavi rejimini kullanmayı gündeme getirmektedir. Bu durum tüberküloz tedavisini olumsuz yönde etkilemektedir.¹⁹ Dünya Sağlık Örgütü, ulusal programların etkin bir şekilde yürütüldüğü ülkelerde başlangıç ÇİD oranının %1'in altında olması gerektiğini vurgulamaktadır.⁹ DSÖ'nün 2008 raporunda ÇİD oranı; yeni vakalarda %2.9, tedavi edilmiş vakalarda %15.3, tüm tüberküloz vakalarında %5.3'tür. Sağlık Bakanlığı'nın "Türkiye'de Verem Savaşı 2009 Raporu" verilerine göre 2007 yılında Türkiye'de ÇİD oranı; yeni vakalarda %3.1, tedavi edilmiş vakalarda %17.7, tüm tüberküloz vakalarında ise %5.1'dir.²⁰

Ülkemizde yapılan çalışmalardan; Zer ve ark.'nın¹⁸ yaptıkları çalışmada ÇİD oranı %9.72, Kömürçüoğlu ve ark.'nın¹ yaptıkları çalışmada ise ÇİD oranı %7.7 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda primer-sekonder direnç ayrımı yapılmamış olup, ÇİD oranı 1996 yılında %7, 2006 yılında ise %6 olarak bulunmuştur. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). ÇİD oranlarının halen yüksek seyretmesi tüberküloz tedavisini olumsuz yönde etkilemekte ve ileriye dönük kaygıları artırmaktadır.

Direnç gelişiminin önüne geçmenin en etkili yolu hastalara hızlı bir şekilde tanı koymak ve uygun tedaviye kesintisiz olarak devam etmektir. Ülkemiz genelinde 2006 yılında uygulanmaya başlanan ve DSÖ'nün de önerdiği Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi (DGTS) beş temel unsurdan oluşmaktadır. Bunlar;

- i. Süreklilik gösteren hükümet kararlılığı,
- ii. Tüberküloz semptomu ile başvuran hastalara kalite güvencesi sağlanmış bakteriyoloji ile tanı konulması,
- iii. Standart ilaç tedavisi ile tedavinin gözetimi ve hasta desteği,
- iv. Kaliteli tüberküloz ilaçlarının kesintisiz temini,
- v. Her bir hastanın tedavi sonuçlarını ve programın başarısını değerlendirmeyi sağlayan kayıt ve raporlama sistemi.⁶

İlimizde Aralık 2006 tarihinden itibaren DGTS'ye geçilmiştir. DGTS'yle tedavi uyumunun ve tedavi başarısının artacağını, buna bağlı olarak dirençli tüberküloz olgularının azalacağını düşünüyoruz.

Yapmış olduğumuz çalışmanın sonucunda; ilimizde on yıllık süre zarfında antitüberküloz ilaç direnç oranlarından;

INH, RİF, EMB ve ÇİD'de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olmazken, SM direnç oranlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hasta sayısının az olması nedeniyle konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte, ÇİD'li hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olmaması kaygı vericidir. Bu durum tüberküloz tedavisinde direnç gelişiminin halen önemli bir sorun oluşturduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Kömürçüoğlu B, Şenol G, Balcı G, ve ark. Yeni ve önceden tedavi almış akciğer tüberkülozlu olgularda ilaç dirençleri. *Akciğer Arşivi* 2007;8:117-121.
2. Haas DW, Des Prez RM. Mycobacterium tuberculosis. In G. L. Mandell, J. E. Bennett and R. Dolin (eds.). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. 1995. Churchill Livingstone, New York. pp. 2213-2243.
3. World Health Organisation: 2010/2011 Tuberculosis Global Facts.
4. Altıntop YA, Perçin D. Mikobakteriyoloji laboratuvarında izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleks suşlarının agar orantılama yöntemi ile duyarlılıklarının araştırılması. *Erciyes Tıp Dergisi* 2009;31:226-230.
5. Kartaloğlu Z, Bozkanat E, Öztürkeri H, ve ark. Bactec yöntemi kullanılarak primer antitüberküloz ilaç dirençli saptanan 365 tüberküloz olgusu. *Solunum* 2002;4:443-448.
6. Türkiye'de verem savaşı 2009 raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı, 24 Mart 2009.
7. Oktun M, Akata F, Karabay O, ve ark. Trakya Üniversitesi hastanesine 1996 yılı içinde başvuran tüberkülozlu olgularda antitüberküloz ilaçlara direnç sorunu. *İnfeksiyon Dergisi* 1997; 11:191-196.
8. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tüberküloz Drug Resistance Surveillance (1999-2002). Anti-tüberküloz drug resistance in the world. Report No. 3. (WHO/CDS/TB/2000.278). Geneva: World Health Organization, 2004
9. Doğan ÖT, Özşahin SL, Kaya S, ve ark. Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi'nde 1999 yılından itibaren takip edilen ardışık 385 olguda anti tüberküloz ilaç direnci. C. Ü. *Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;26:81-84.
10. Saral ÖB, Sucu N, Boz GA, ve ark. 442 Mycobacterium tuberculosis suşunda BACTECM yöntemi ile kombine ilaç direncinin araştırılması. *Toraks Dergisi* 2007;8:174-178.
11. Uzun M. Tüberküloz tanısında Ehrlich Ziehl-Neelsen, fluorokrom boyama yöntemleri ile Bactec ve Löwenstein-Jensen kültür yöntemlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi, İst Üniv Sağ Bil Enst Mik Anabilim Dalı, Doktora Tezi 1994.
12. Karabay O, Otkun M, Akata F, ve ark. Trakya bölgesinde antitüberküloz ilaç direnci ve ilişkili risk faktörleri. *İnfeksiyon Dergisi* 1999;13:43-50.
13. Orhan G, Zer Y, Balcı İ, ve ark. Mikobakteriyoloji laboratuvarında incelenen örneklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 32:225-229.
14. Sharma SK, Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis: a menace that threatens to destabilize tuberculosis control. *Chest* 2006;130:261-272.
15. Yaman A, Dündar İH, Aksungur P, Apan TZ. Mycobacterium tuberculosis'in izolasyonunda Bactec sistemi ile Löwenstein-Jensen'in kıyaslanması ve ilaç hassasiyetlerinin Bactec ile değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bült* 1994;28:189-198.
16. Kocazeybek B. Tüberküloz tanısında BBL-"Mycobacteria-Growth Indicator Tube (MGIT)" Yönteminin "Löwenstein-Jensen" besiyeri ile karşılaştırılması ve izole edilen suşların dört majör ilaca karşı

- dirençlerinin değerlendirilmesi. *Flora* 2002;7:112-119.
17. Özşahin SL, Karacan Ö, El R, Güllü Z. SSK Ballıdağ Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde 1995-1997 yılları arasında izlenen tüberküloz olgularında ilaç direnci. *Solunum Hastalıkları* 2000;11:289-293.
18. Zer Y, Çiçek H, Mehli M, ve ark. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2004-2006 Yılları Arasında Tüberküloz Hastalarından Soyutlanan Mikobakterilerin Antitüberküloz ilaç Direnci. *Klinik Dergisi* 2007;20:20-22.
19. White VLC, Moore-Gillon J. Resource implications of patients with multidrug resistant tuberculosis. *Thorax* 2000;55:962-963.
20. Dündar D, Sönmez-Tamer G. Mycobacterium tuberculosis Kompleksi İzolatlarının Primer Antitüberküloz İlaçlara Direnç Oranları. *Klinik Dergisi* 2009;22:52-54.