

BACTEC YÖNTEMİ KULLANILARAK PRİMER ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇ DİRENCİ SAPTANAN 365 TUBERKÜLOZ OLGUSU

Zafer KARTALOĞLU*, Erkan BOZKANAT*, Hakan ÖZTÜRKERİ**, Oğuzhan OKUTAN*, Ahmet İLVAN*

* GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi Acıbadem / İSTANBUL.

** GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Acıbadem / İSTANBUL.

ÖZET

Bu çalışmada hastanemizdeki primer antitüberküloz ilaç direnç prevalansını araştırmayı amaçladık. BACTEC metodu kullanılarak yeni tanı konmuş 365 kültür pozitif akciğer tüberkülozlu olguda klinik veriler ve radyolojik özellikleri değerlendirdik. İsoniazid, rifampisin, ethambutol ve streptomisin'e karşı ilaç duyarlılık testleri yapıldı. Bir veya daha fazla ilaca karşı primer direnç 87 olguda (%23,8) saptandı. Tüm olgularımız içerisinde en yüksek direnç isoniazid'e (54 hasta; %14,8) karşı olup bunu ethambutol (39 hasta; %10,7), rifampisin (11 hasta; %3) ve streptomisin (9 hasta; %2,5) izlemektedir. Tek ilaç direnci 69 hastada, iki ilaca direnç 11 olguda, üç ilaca direnç 6 olguda ve dört ilaca direnç 1 olguda belirlendi. Çok ilaca direnç (en az isoniazid ve rifampisin direnci) 10 hastada (%2,7) saptandı. Lojistik regresyon analizinde primer ilaç direncinin radyolojik olarak ilerlemiş tüberküloz ile ilişkili olduğu görüldü ($p<0,001$). Yüksek primer ilaç direnci ülkemizde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, ilaç duyarlılık testlerinin düzenli olarak yapılması, alternatif ilaç rejimlerinin belirlenmesi ve ülkede dirençli suşların dağılımının saptanması için gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, primer ilaç direnci, BACTEC

(Solunum 2002;4:443-448)

SUMMARY

365 TUBERCULOSIS CASES WITH PRIMARY ANTI-TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE USING THE BACTEC METHOD

The aim of this study was to investigate the prevalence of primary antituberculosis drug resistance in our hospital. We evaluated the clinical data and the radiological features of newly diagnosed 365 patients with culture positive pulmonary tuberculosis using the BACTEC method. Drug-susceptibility testing was performed for isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin. None of the patients have taken anti-tuberculosis drugs previously. Primary resistance to one or more drugs was detected in 87 (23.8%) patients. Among our patients, resistance to isoniazid was the most common (54 patients; 14.8%) followed by ethambutol (39 patients; 10.7%), rifampicin (11 patients; 3%), and streptomycin (9 patients; 2.5%). (Resistance to a single, two, three and four drugs were detected in 69, 11, 6 and one of the patients respectively). Multi-drug resistance (resistance to at least isoniazid and rifampicin) was detected in 10 patients (2.7%). In logistic-regression analysis, primary drug resistance was associated with radiologically advanced tuberculosis ($p<0.001$). High primary drug resistance represents a major problem in Turkey. Therefore, regular surveillance of drug sensitivity patterns should be maintained to determine alternative drug regimens and to detect the spread of resistant strains in our country.

Key words: Tuberculosis, primary drug resistance, BACTEC.

(Solunum 2002;4:443-448)

GİRİŞ

Tüberküloz bilinen en eski hastalıklardan birisidir. Sorumlu patojen yüz yıldan daha uzun süredir bilinmesine ve etkin tedavisi de son elli yıldır yapılabilmesine rağmen tüberküloz halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkeler bu sorunu kısmen çözmüş olmalarına karşın gelişmekte ve gelişmemiş ülkelerde halen hastalık tehlikeli boyutlardadır. Ancak son yıllarda göç hareketleri ve AIDS nedeniyle gelişmiş ülkelerde tekrar önem kazanmaya başlamıştır. Akciğer tüberkülozlu bir olgu gelişmiş ülkelerde 2-3 kişiyi, gelişmekte olan ülkelerde ise 3-5 kişiyi enfekte edebilmektedir (1).

Antitüberküloz ilaç direnci, özellikle çok ilaca direnç, Dünya’da tüberkülozun kontrolünü sağlamada ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır (2,3). Dirençli suşların oluşmasını engellemek için standart kombinasyon tedavisi ya da retreatment rejimlerin uygulanması önerilmektedir (4). Genelde primer ilaç direnci sekonder dirençten daha düşük oranda bulunmaktadır. Primer ilaç direncinin %5 ve daha düşük olduğu ülkelerde iyi bir ulusal tüberküloz kontrol programının uygulandığı söylenebilir, ancak %15 ve daha fazla primer ilaç direncinin mevcut olması ise uygulanan programın başarılı olmadığını ve yeni bir kontrol programının uygulanmasının gerektiğini göstermektedir (5).

Ülkemizde primer ve sekonder ilaç direncinin yüksek olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir (6-8). Tüberkülozun yayılması ordu, okullar ve hapisaneler gibi ortamlarda daha da kolay olmaktadır. Bu nedenle ilaç direnci olan (özellikle çok ilaca dirençli) hastaların bulunması ve tedavi edilmesi hastalığın yayılmasını önleme bakımından önem kazanmaktadır. Özellikle yeni olguların doğru ilaç ve yeterli süre tedavi görmesi konusundaki aksaklıkları nedeniyle ilaca dirençli tüberkülozlu insanların sayısı gittikçe artmaktadır. Türkiye’de, bu olguların gerek tespiti gerekse tedavisinin bu konuda uzmanlaşmış belirli merkezlerde yapılabilmesi ve maliyetlerinin de yüksek olması nedeniyle ilaca dirençli tüberküloz olgular ile mücadelede zorluklar yaşanmaktadır. Bu çalışmamızda hastanemizde primer ilaç direnci prevalansını belirleyerek bu olguların klinik özelliklerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Ocak 1999 ve Ocak 2000 tarihleri arasında GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesinde yatırılan ve akciğer tüberkülozu tanısı konmuş 365 yeni olgu alındı. Olguların tümü önceden hiçbir şekilde antitüberküloz ilaç kullanmamışlardı. Hastanemiz Türkiye’nin batısında bulunan asker hastaneleri için tüberküloz hastalarının

gönderildiği bir merkez olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle verilerimiz Türkiye’de asker popülasyonu içerisinde saptanan tüberküloz olgularının önemli bir çoğunluğunu yansıtmaktadır.

Çalışmaya alınan tüm olgularımızda dikkatli bir anamnez, fizik muayene, rutin kan tetkikleri ve PPD yapıldı. Akciğer grafilerindeki radyolojik yaygınlık hafif, orta ve çok ileri olarak sınıflandırıldı:

Hafif; bir veya iki akciğerdeki dağınık hafif ve orta yoğunluktaki lezyonların toplam alanı bir akciğerin 1/5’ini geçmemiş ve kavite bulunmayan lezyonlar.

Orta; hafif ve orta yoğunluktaki lezyonların toplam alanı bir akciğerin tüm alanını veya koyu yoğunluktaki ve birbiri ile birleşik lezyonların toplam alanı bir akciğerin 1/3’ünü veya kavitelelerin toplam çapı 4 cm’i geçmemiş lezyonlar.

Çok ileri; orta dereceden daha fazla lezyonlar veya kavitelelerin toplam çapı 4 cm’den büyük olması (9).

Olgulardan alınan balgam örnekleri yayma ve kültür işlemleri için tüberküloz laboratuvarına gönderildi. Ziehl-Neelsen yöntemi ile boyanmış yaymalar ışık mikroskopunda incelendi. İşlenen balgam örnekleri BACTEC 12B besiyerine eklendi. İlk hafta 2 gün arayla, daha sonra haftada bir üreme kontrol edildi. Bakteriyel üreme için kesin sonuç altıncı hafta sonunda belirlendi. İdentifikasyon için BACTEC NAP (P – nitro – alpha – acetylamino - beta – hydroxypropiophenone) yöntemi kullanılarak Mycobacteriler tanımlandı (10). İlaç duyarlılık testleri indirekt radyometrik proporsiyon (BACTEC) yöntemi ile yapıldı. BACTEC 12B besiyerinde isoniazid için 0,1 µg/ml, rifampisin için 2,0 µg/ml, streptomisin 2,0 µg/ml ve ethambutol için 2,5 µg/ml konsantrasyonları kullanıldı (11). Çalışmada elde edilen veriler ortalama \pm SD olarak kaydedildi. Risk olasılıklarını belirlemek için logistik regresyon analizi ile Odds oranı ve %95 güven aralığı hesaplandı. Cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, radyolojik görünüm ve PPD risk faktörü olarak ikili (dichotomous) değişken şeklinde ele alındı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bir ya da daha fazla antitüberküloz ilaç için primer direnç 87 (%23.8) olguda saptandı. Bu olguların 83’ü erkek, 4’ü kadın olup yaş ortalamaları 25.5 ± 9.9 (range 19-71) idi. Direnç saptanan olgularımızın 57’si (%65,5) halen sigara kullanıyordu. Ortalama PPD 15.7 ± 5.6 (range 0-25) mm olup 6 olguda PPD negatif idi. Radyolojik yaygınlık açısından dirençli olgulardan 72’sinde orta ya da ileri derede yaygınlık vardı (Tablo I). Tek ilaç direnci 69 olguda, iki ilaca direnç 11 olguda, üç ilaca direnç 6 olguda ve dört ilaca direnç 1 olguda saptandı (Tablo II). Direnç saptanan olgularımız içerisinde isoniazid en sık direnç saptanan ilaç

idi (54 olgu, %14.8). Bu ilacı ethambutol 39 olgu (%10.7), rifampisin 11 olgu (%3) ve streptomisin 9 olgu (%2.5) ile izliyordu. Çok ilaca direnç (en az isoniazid ve rifampisin direnci) 10 olguda (%2.7) belirlendi. Bu olgulardan ikisi olası kür (kültür sonucu negatifleşti ve tedavileri devam ediyor) olmak üzere 6'sında kür sağlandı. Kalan 4 çok ilaca dirençli olgunun ikisi takipten çıktı ve ikisinde de tedavi başarısızlığı vardı.

Primer direnç saptanan toplam 87 olgunun 12'si takipten çıkmış olup kalan 75 olgunun 73'ünde kür, 2'sinde tedavi başarısızlığı vardı (bu iki olgu çok ilaca dirençli olgularımızdı). İlaç direnci saptanan olgularda Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği tedavi planları uygulandı (5).

Tablo I: Çalışmaya alınan olgular ve primer direnç saptanan olguların genel özellikleri.

Özellik	Tüm olgular	Primer Dirençli Olgular
Cinsiyet		
Kadın	13	4
Erkek	352	83
Yaş		
< 25	253	63
25-44	84	17
45-64	19	5
≥ 65	9	2
Sigara		
Hayır	127	30
Evet	238	57
PPD		
0-9 mm	61	6
≥ 10 mm	304	81
Radyoloji		
Hafif	125	15
Orta	191	57
İleri	49	15

Tablo II: Primer ilaç direncinin ilaçlara göre dağılımı.

Tek ilaç direnci	n
INH	37
RIF	1
ETB	27
SM	4
İki ilaç direnci	
INH + RIF	3
INH + ETB	5
INH + SM	2
SM + ETB	1
RIF + ETB	0
RIF + SM	0
Üç ilaç direnci	
INH + RIF + ETB	5
INH + RIF + SM	1
INH + ETB + SM	0
RIF + ETB + SM	0
Dört ilaç direnci	
INH + RIF + ETB + SM	1

INH: İsoniazid, RIF: Rifampisin, ETB: Ethambutol, SM: Streptomisin.

Direnç gelişiminde en önemli risk faktörü olarak radyolojik yaygınlık bulundu ($p < 0,001$). Erkek cinsiyet, sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber hafif risk faktörü olarak görüldü (Tablo III).

Tablo III: Logistik regresyon analizine göre tüberkülozlu hastalarda risk faktörleri.

Risk Faktörleri	Tüm olgular	İlaç direnci (%)	Odds oranı (%95 güven aralığı)
Cinsiyet			
Kadın	13	30,7	1
Erkek	352	23,6	1,7 (0,4 – 7,0)
Yaş*			
< 25	253	24,9	1
≥ 25	112	21,4	0,8 (0,4 – 1,4)
Sigara			
Hayır	127	23,6	1
Evet	238	23,9	1,1 (0,6 – 1,9)
Radyoloji*			
Hafif	125	12,0	1
Orta ve İleri	240	30,0	3,8 (2,0 – 7,3)**
PPD			
0 – 9 mm	61	9,8	1
≥ 10 mm	304	26,6	0,6 (0,2 – 1,6)

* Değişkenler ikili olarak gruplandırıldı.

** $p < 0,001$

TARTIŞMA

Türkiye'de primer ilaç direnci %26.6 olarak bildirilmiş (6) olup 1994'de küçük bir grup asker popülasyonunda bu oran %16.6 olarak belirlenmiştir (12). Bu çalışmamızda ise primer ilaç direncini % 23.8 olarak saptadık. Yüksek primer ilaç direnci, tüberküloz sorununun Türkiye için önemi ve ciddiyetini göstermektedir. Askeri topluluklar gibi kapalı ve yakın temasın fazla olduğu topluluklarda tüberküloz olgularının erkenden bulunup tedavi edilmesi hastalığın yayılmasını önlemek için gerekmektedir. Primer ilaç direncinin %23.8 olmasının anlamı; klinisyenin karşısına gelen on tüberküloz hastasının en az ikisinin primer dirençli olduğunu ifade etmektedir. Bu nedenle çok dikkatli olmak ve direnç konusunu göz ardı etmemek gerekmektedir.

Majör ilaç direnç oranlarının yüksek olması ve özellikle çok ilaca dirençli olgularda minör ilaçlar ile daha uzun süre ve daha pahalı bir tedavi rejimini doğurmaktadır (13). Pek çok çalışmada ilaç dirençleri içerisinde en sık direnç isoniazid'e rastlanmaktadır (14-19). Ancak bazı ülkelerde rifampisin (20), streptomisin (21-23) ve

ethambutol (24,25) de ilk sırayı alabilmektedir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda isoniazid (7) ve streptomisin (6) ilk sırada olarak bildirilmiştir. Bu farklılıkların nedeni hastaların demografik özellikleri, ülkelerin genel ilaç kullanım özellikleri, ilaç duyarlılık testlerinde kullanılan yöntemler (BACTEC, Löwenstein – Jensen vb.) ya da ilaç konsantrasyon oranlarındaki değişiklikler ile ilgili olabilir.

Çok ilaca dirençli olgularının saptanması ve tedavi edilmesinde önemli zorluklar ile karşılaşmaktadır. Çalışmamızda çok ilaca dirençli 10 olgumuz vardı. Bu olgulardan ikisi olası kür olmak üzere 6 olguda kür sağlandı. Tahaoglu ve arkadaşları (26) çok ilaca dirençli 158 olguda kür oranını %77 olarak bildirilmişlerdir. Çok ilaca direnç oranları çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda % 0 ile % 54 arasında bildirilmiştir (14-25) (Tablo IV). Bu olguların başarı ile tedavi edilmesi toplum içerisinde primer çok ilaca dirençli olguya rastlama oranını da düşürecektir. Doğrudan gözetimli tedavi uygulaması yapılan toplumlarda ilaç dirençli olgu sayısının bu uygulamadan sonra azaldığı saptanmıştır (27). Çok ilaca direnç dışındaki diğer ilaç dirençli olgularda Dünya Sağlık Örgütü sadece isoniazid dirençli ya da isoniazid+streptomisin dirençli olgularda standart retreatment rejimi önermekte, isoniazid+ethambutol dirençli olanlarda ise rifampisin+streptomisin+pirazinamid+ethionamid minimum 3 ay veya basil negatifleşinceye kadar sonra 6 ay süre ile rifampisin+ethionamid tedavisi önermektedir (5). Çalışmamızda isoniazid+streptomisin direnci saptadığımız 2 olguda retreatment rejimi ve isoniazid+ethambutol direnci saptanan 5 olguda da Dünya Sağlık Örgütü’nün önerisi olan tedavi rejimi uygulandı.

Tablo IV: Bazı ülkelerde saptanan primer ilaç dirençleri[(14-25)].

Ülkeler	n	Yıllar	Primer ilaç direnci	Çok ilaca direnç	En sık direnç rastlanan ilaç
Polonya / Varşova	2976	1996-1997	% 3,6	% 0,6	INH (% 2,6)
İtalya /Floransa	231	1992-1995	% 10,8	% 0	INH (% 10,6)*
Güney Afrika / Western cape	4578	1995	% 5,2	% 1,1	INH (% 3,9)
İtalya / Roma	407	1990-1992	% 22,1	% 1,2	SM (% 18,4)*
Fransa	2333	1995-1997	% 8,6	% 0,3	SM (% 4,8)
A.B.D./New York	466 & 332	1991&1994	% 22 & % 13 (yıllara göre)	% 7,5 & % 5,4 (yıllara göre)	INH (% 15 & % 8,7)
Filipinler /Manila	299	1992-1995	% 43	% 54*	ETB (%39)
Portekiz	1105	1998	% 17,8	% 1,8	INH (% 7,7)
Ekvator	161	1989-1996	% 24	% 8,7	INH (% 14,2)
Madagaskar	401	1994-1995	% 20	% 0,25	SM (% 14,5)
Malawi / Karonga	373	1986-1993	% 11,8	% 0,02	INH - SM (% 3,5)
Tayvan / Taipei	254	1996-1999	% 22	% 7,5*	RIF
Ruanda	236	1991-1993	% 9,7	% 1,3	EMB (% 4,2)
Bizim Çalışmamız	365	1999-2000	% 23,8	% 3,6	INH (% 14,8)

* Toplam oran (Primer ve sekonder direnç beraber).

INH: İsonazid, RIF: Rifampisin, ETB: Ethambutol, SM: Streptomisin

Tüberküloz olgularında ilaç direnci için risk faktörleri olarak, cinsiyet (17,29), yaş (17,26,28), ırk (17), HIV enfeksiyonu (17,22,39) gibi faktörler saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ilaç direnci gelişiminde yaş, cins, sigara kullanımı ve PPD anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmadı. Ancak radyolojik yaygınlık ile ilaç direnci arasında anlamlı bir ilişki vardı. Bunun yaygın hastalıkta basil sayısının fazla olması ve ilaç direnci olan suşlara rastlama oranının yüksek olmasından kaynaklanabileceğini düşünebiliriz. Ayrıca kaviteli olgularda ilaç direncinin daha yüksek oranda saptanması, kavite içinde basillerin kolayca çoğalmaları ve dirençli suşların fazla rastlanması ile açıklanmaktadır (30). Yapılan çalışmalarda, bilateral hastalık saptanan tüberkülozlu olgularda ilaç direnci görülme riskinin daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (31).

Primer ilaç direncinin, bazı ülkelerde yabancı uyruklu olanlarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir (15,17,20,22,28,32). Primer ilaç direnci yüksek olan ülkelere göç yoluyla gelen yabancı doğumluların bu ülkelerin direnç oranlarını yükselttiği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda yabancı doğumlu olgumuz yoktu. Bu nedenle bu tip bir farklılığı yorumlamamız da mümkün olmadı.

Ülkemizdeki primer ilaç direnci sonuçlarına baktığımız zaman (Tablo V), son 10-15 yıl içerisinde çok büyük oranda primer ilaç direncinin değişmediği görülmektedir (6, 33-37). Ancak çalışmalarda ilaçların direnç oranlarında farklılıklar vardır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada ETB direncinin ikinci sıraya çıktığı dikkati çekmektedir (37). Ancak çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek INH direnci diğer çalışmalarda görülmemektedir. Bu farklılık ya ilaç direnç paternlerinin yıllar içerisinde değiştiğini, ya da BACTEC yönteminden kaynaklanan bir farklılık olabileceğini düşündürmektedir. BACTEC yöntemi, ülkemizde son yıllarda ve birkaç merkezde kullanılmaktadır. Eğer yöntem farklılığı değişik sonuçlar alınmasına yol açıyorsa, önümüzdeki yıllarda BACTEC yöntemi kullanılarak yapılan çalışmaların sonuçlarını beklememiz gerekmektedir. Ayrıca, önceki çalışmalarda SM direncinin ilk sırada belirlenmesi nedeniyle ilaç kombinasyonlarında SM alternatifi olarak ETB’nin daha fazla kullanılmış olması da direnç paternlerinin değişmesine yol açmış olabilir.

Tablo V: Ülkemizde değişik merkezlerde elde edilen primer ilaç direnci sonuçları [6, 33-37].

Merkez (Yıllar)	Primer Direnç (%)	INH (%)	RIF (%)	ETB (%)	SM (%)
Ege Üniv. (1982-1992)	% 23,5	11,3	15,0	-	6,9
Atatürk GHH (1990)	% 13,9	8,1	6,5	0,6	9,8
Yedikule GHH (1993-1995)	% 21,6	11,1	6,1	3,1	14,0
Süreyyapaşa GHH (1992)	% 26,6	5,1	10,8	4,2	20,6
Meta Analiz (1994)	% 25,3	12,0	13,0	3,3	16,4
İzmir Dr.S.S. GHH (1994-2000)	% 17,7	12,6	9,8	14,2	32,4
GATA Çamlıca (1999-2000)	% 23,8	14,8	3,0	10,7	2,5

Sonuç olarak; tüberküloz ile mücadelede mutlaka standardize edilmiş bir ulusal kontrol programı çerçevesinde doğrudan gözetimli tedavi uygulamasına kademeli de olsa geçilmelidir. Yüksek direnç oranları gelecekte bizleri tehdit etmeyi sürdürecektir. Toplum hareketleri nedeniyle bu sorun ulusal değil uluslararası boyutlardadır. Ordu, okullar, yurtlar, hapishaneler gibi kapalı ve yakın temasların olduğu topluluklarda düzenli taramaların yapılması gerekmektedir. Primer ilaç direncinin %25'ler düzeyinde olması nedeniyle tüm yeni tüberkülozlu olgularda ilaç duyarlılık testleri yapılmalıdır. Direnç paternlerinin belirlenmesi ve gereken olgularda uygun alternatif ilaçlar ile tedavilerinin yapılması hastalığın toplum içerisinde yayılmasını da önleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Grange JM. Mycobacterial diseases in the world: Yesterday, today and tomorrow. In: Radlidge C, Stanford J, Grange JM (eds): The Biology of the Mycobacteria. Volume: 3. Academic Press. London 1989, pp:3-36.
2. Raviglion MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis, morbidity and mortality of a worldwide epidemic. JAMA 1995;273:220-226.
3. Snider DE, La Montagne JR. The neglected global tuberculosis problem: A report of the 1992 World Congress on Tuberculosis. J Infect Dis 1994;169:1189-1196.
4. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998;53:536-548.
5. Guidelines for the management of drug-resistance tuberculosis. WHO/TB/96.210 (rev.1), Genova, 1997;1-47.
6. Tahaoglu K, Kizkin O, Karagoz T, et al. High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. Tuber Lung Dis 1994;75:324-328.
7. Bengisun JS, Karnak D, Palabiyikoglu I, et al. Mycobacterium tuberculosis drug resistance in Turkey, 1976-97. Scand J Infect Dis 2000;32:507-510.
8. Balci I, Dikensoy O, Bayram A, et al. Drug-resistant tuberculosis at the University Hospital in Gaziantep, South-eastern Turkey. J Int Med Res 2000;28:300-306.
9. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. Crofton & Douglas's Respiratory Diseases 4th Ed. Oxford Blackwell Scientific Publications, 1989:409-410.
10. Nolte FS, Metchock B. Mycobacterium. Murray PR (ed.) Manual of Clinical Microbiology. ASM Press, Washington DC, 1995, 400-437.
11. Inderlied CB, Salfinger M. Antimicrobial agents and susceptibility test: mycobacteria. Murray PR (ed.) Manual of Clinical Microbiology. ASM Press, Washington DC, 1995, 1385-1404.
12. Cerrahoglu K, Aydılek R, Ozturkeri H, et al. Primary and secondary drug resistance of soldiers with pulmonary tuberculosis. Annual Meeting of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease 1995 Paris, France. Tuber Lung Dis 1995;76 (suppl 2):91-92.
13. White VLC, Moore-Gillon J. Resource implications of patients with multidrug resistant tuberculosis. Thorax 2000;55:962-963.
14. Zwolska Z, Augustynowicz-Kopec E, Klatt M. Primary and acquired drug resistance in Polish tuberculosis patients: results of a study of national drug resistance surveillance programme. Int J Tuberc Lung Dis 2000 4;832-838.
15. Nutini S, Tortoli E, Corrado A. Multidrug-resistant tuberculosis in the Florence province from 1992 to 1995. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:484-489.
16. Weyer K, Groenewald P, Zwarenstein M, et al. Tuberculosis drug resistance in the Western Cape. S Afr Med J 1995;85:499-504.
17. Liu Z, Shilkret KL, Finelli L. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis in New Jersey from 1991 to 1995. Int J Epidemiol 1998;27:121-126.
18. Antunes ML, Aleixo-Dias J, Antunes AF, et al. Anti-tuberculosis drug resistance in Portugal. Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:223-231.
19. Mertz BL, Douce RW, Brito N. Anti-tuberculosis drug resistance in two clinics in Ecuador. Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:115-117.
20. Wang PD, Lin RS. Drug-resistant tuberculosis in Taipei, 1996-1999. Am J Infect Control 2001;29:41-47.
21. Girardi E, Antonucci G, Tronci M, et al. Drug resistance among tuberculosis patients in Rome, 1990-1992. Scand J Infect Dis 1996;28:487-491.
22. Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, et al. Surveillance of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in France, 1995-1997. AZAY Mycobacteria Study Group. Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:665-667.
23. Chanteau S, Rasolofo V, Ramarokoto H, et al. Anti-tuberculosis drug resistance in Madagascar in 1994-1995. Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:405-410.
24. Mendoza MT, Gonzaga AJ, Roa C, et al. Nature of drug resistance and predictors of multidrug-resistant tuberculosis among patients seen at the Philippine General Hospital, Manila, Philippines. Int J Tuberc Lung Dis 1997;1:59-63.
25. Carpels G, Fissette K, Limbana V, et al. Drug resistant tuberculosis in sub-Saharan Africa: an estimation of incidence and cost for the year 2000. Tuber Lung Dis 1995;76:480-486.
26. Tahaoglu K, Torun T, Sevim T, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. N Eng J Med 2001; 345:170-174.
27. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. N Eng J Med 1994;330:1179-1184.

28. Helbling P, Altpeter E, Raeber P-A, et al. Surveillance of antituberculosis drug resistance in Switzerland 1995-1997: the central link. *Eur Respir J* 2000;16:200-202.
29. Fujiwara PI, Cook SV, Rutherford CM, et al. A continuing survey of drug-resistant tuberculosis, New York City, April 1994. *Arch Intern Med* 1997;157:531-536.
30. Riley LW, Arathoon E, Loverde VD. The epidemiologic patterns of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections; a community-based study. *Am Rev Respir Dis* 1989;129:1282-1285.
31. al Jarad N, Parastatides S, Paul EA, et al. Characteristics of patients with drug resistant and drug sensitive tuberculosis in East London between 1984 and 1992. *Thorax* 1994;49:808-810.
32. Abul AT, Abul HT, Syabbalo NC. Primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to first line antituberculous agents at Kuwait Chest Diseases Hospital during 1992-1995. *Med Princip Pract* 1998;7:237-45.
33. Erdiñ M, Özhan MH, Erdiñ E ve ark. Tüberküloz ilaçlarına karşı primer ve sekonder direnç. *Solunum Hastalıkları* 1993;18: 114-120.
34. Özkara Ş, Şipit T, Yener O ve ark. Tüberkülozda primer ve sekonder ilaç direnci. XX. Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi 1994;165-175.
35. Uçan ES. Türkiye'de antitüberküloz ilaçlara direnç sorunu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1994;42:219-230.
36. Koşar F, Ayacı C, Altın S ve ark. Tüberkülozda direnç sorunu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1996;44:54-59.
37. Tatar D, Coşar A, Şenol G ve ark. Akciğer tüberkülozunda primer ve sekonder direnç oranları. *Toraks Derneği 4. Yıllık Kongresi* 2001. *Toraks Dergisi* 2001;2(Ek 1):107.