

İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanserinde 1997-2000 Yıllarında Belirlenen İlaç Direnç Oranları

Fahrettin Talay*, Sedat Altın**, Levent Karasulu**, Şenol Kümbetli*

Özet:

Ocak 1997-Aralık 2000 tarihleri arasında dispanserimizde takip ve tedavi edilen, kültür pozitif akciğer tüberkülozu hastalarında direnç testleri yapılan 189 hastanın ilaç direnç oranları değerlendirildi. Olgularımızın yaş ortalaması 32.2±11.4 olup (E:163, K:26) 135'i daha önce anti-tüberküloz tedavi görmemiş, 54'ü ise önceden en az bir ay süreyle anti-tüberküloz tedavi kullanmıştı. Olgularımızın %25.9'unda direnç saptanmış olup bunların %19.2'si primer, %42.6'ı sekonder direnç idi. Çok ilaca direnç %6.8 olup %3'ü primer ve %16.6'sı sekonder direnç idi. İlaçlara göre direnç oranları; primer INH direnci %8.9, RİF %3, MPZ %3, EMB %2.2 ve SM %13.3 bulundu. Sekonder dirençte ise INH %22.2, RİF %22.2, MPZ %14.8, EMB %11.3 ve SM %18.5 bulundu. Sonuçlar ülkemiz ve diğer ülkelerdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında ilaç direnç oranlarımız gelişmekte olan ülkelerin seviyesinde olup yüksek oranda seyretmektedir. Tüm ülke çapında ulusal kontrol programı gözden geçirilerek tüberküloz tedavisinde yüksek oranlarda tedavi başarısının sağlanması ve dirençli olguların özenle ele alınıp uzmanlaşmış merkezlerde tedavisine başlanması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, ilaç direnci

Tüberküloz (Tbc) insanlığın en eski hastalıklarından biridir. Yapılan araştırma ve çalışmalara rağmen; geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde sosyoekonomik faktörler, tedavi konusundaki başarısızlık, gelişmiş ülkelerde HIV enfeksiyonu, göç, madde kullanımı, evsizler ve tüm dünyada direnç sorunu nedeniyle tüberküloz dünyada ve ülkemizde ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Ülkemizde çok yaygın lezyonları nedeniyle fazla basil taşıyan hastalar, hasta-hekim ve kurumlar arası kopukluklar, düzensiz ve bilinçsiz tedaviler, direnç ve başarısızlığı gündeme getirmiştir (1).

1997 yılında DSÖ tarafından yayımlanan dünya tüberküloz raporunda, 1995 yılında Türkiye'den 22.981 yeni olgu bildirilirken, bunların 4383'ünün yayma pozitif olduğu belirtilmektedir (2). Kocabaş ve ark. verem savaş dispanserlerinde bakteriyolojik çalışmada direnç testi yapılma oranını %5,2 olarak bildirmişlerdir (3). Yukarıdaki verilere göre Türkiye'de bakteriyolojik incelemeye yeterince önem

verilmediği açıkça görülmektedir. Bakteriyolojik inceleme yapılan hastaların da tamamına değişik nedenlerden dolayı direnç testleri yapılmaması, ülke genelini içeren direnç oranlarını saptamayı zorlaştırmaktadır.

Biz de Türkiye'deki tüberküloz ilaçlarına karşı olan direnç oranları ile ilgili verilere katkı sağlamak amacıyla, İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanseri'nde 1997-2000 yılları arasında direnç testleri yapılmış hastalarda primer, sekonder ve toplam direnç oranlarını belirledik.

Gereç ve Yöntem

İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanseri'nde 1997-2000 yılları arasında akciğer tüberkülozu tanısı ile tedavi almış hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek, kültür pozitif akciğer tüberkülozlu 295 hastadan direnç testleri yapılan 189 hasta çalışmaya alındı. Dispanserimizde tedavi öncesinde veya tedavi sırasında İstanbul Taksim Naile Sağlam Laboratuvarı'na gönderilen balgam örneklerinde teksif yöntemiyle ARB'leri pozitif bulunan ve kültürde üreme saptanan tüm balgam örneklerinden ilaç direnç testi yapılmıştır. Önceden tedavi görmeyen ve/veya bir aydan kısa tedavi görmüş yeni olgularda saptanan ilaç direnci "primer direnç", bir aydan uzun süreli tedavi gören eski olgularda saptanan ilaç direnci "sekonder direnç" olarak kabul edildi. En az INH + RİF direnci olan olgular, çok ilaca dirençli

23. Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresinde

Poster Olarak Sunulmuştur. 3-5 Nisan 2003 Malatya

* Eyüp Verem Savaş Dispanseri, İstanbul

** Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Merkezi

Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Yazışma Adresi: Fahrettin TALAY

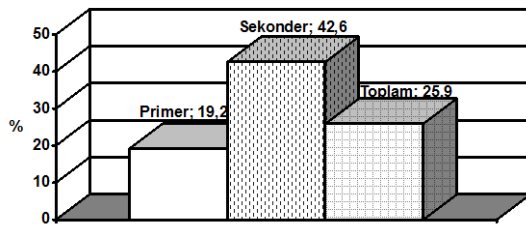
Eyüp Verem Savaş Dispanseri

Eyüp/İSTANBUL

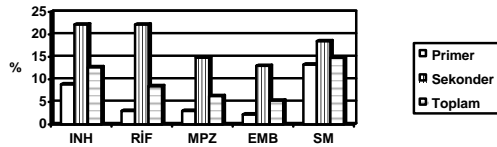
tüberküloz (ÇİD-TB) olarak tanımlanmıştır(4). Direnç test sonuçları ülkemiz ve dünyadaki çalışmalar ile karşılaştırılmıştır.

İlaç duyarlılık testleri basitleştirilmiş proportion metodu uygulanarak İstanbul Taksim Naile Sağlık Laboratuvarı'nda yapıldı. Uygulanan ilaçlar ve konsantrasyonları İNH 0,2-1 µg/ml, RİF 20-40 µg/ml, MPZ (Nikotinamid) 200 µg/ml, EMB 2 µg/ml, SM 4 µg/ml idi.

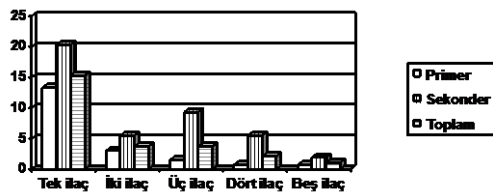
Çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılmasında ve karşılaştırılmasında SPSS 10.0 (Statistical Program for Social Sciences) adlı paket program ile ki-kare testi kullanılmıştır.



Şekil 1. Tüm olguların ortalama direnç oranları.



Şekil 2. Tedavide kullanılan ilaçların direnç oranları



Şekil 3. Tek veya birden fazla ilaca karşı direnç oranları

Bulgular

Çalışmada toplam 189 olgu incelendi. Olguların 163'ü (%86,2) erkek, 26'sı (%13,8) kadındı. Hastaların yaşları 9 ile 69 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $32,2 \pm 11,4$ idi. Çalışmaya alınan 189 olgudan 135'i daha önce hiç tüberküloz tedavisi almamıştı. 54 olguda ise daha önce en az 30 gün anti-tüberkülo ilaç kullanma öyküsü vardı. Olguların 140'ı (%74,1) tüm

ilaçlara hassas, 49'u (%25,9) en az bir ilaca dirençli idi. Daha önce anti-tüberkülo ilaç kullanmayan olguların 26'sında (%19,2) primer ilaç direnci saptandı. Daha önce tedavi gören eski olguların 23'ünde (%42,6) sekonder ilaç direnci saptandı (Şekil 1). Sekonder direnç oranlarının istatistiksel olarak primer direnç oranlarını anlamlı olarak yükseltti ($p < 0,001$). Kombinasyonlarına göre direnç sonuçları ve yüzdeleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tek ilaca karşı primer direnç 18 olguda (%13,3), iki ilaca karşı primer direnç 4 olguda (%3,0), üç ilaca karşı primer direnç 2 olguda (%1,5), dört ilaca karşı primer direnç 1 olguda (%0,7), beş ilaca karşı primer direnç 1 olguda (%0,7) bulundu. Sekonder direnç oranları sırasıyla tek ilaca 11 olgu (%20,3), iki ilaca 3 olgu (%5,5), üç ilaca 5 olgu (%9,3), dört ilaca 3 olgu (%5,5), beş ilaca 1 olgu (%1,9) idi (Şekil 3). Primer ilaç dirençleri tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte (kümülatif) incelendiğinde en yüksek direnç oranı SM'de (%13,3) bulunmuştur. İkinci sırada İNH (%8,9) yer almaktadır. Daha sonra sırasıyla RİF için %3,0, MPZ için %3,0, EMB için %2,2 olarak bulunmuştur (Tablo 2, Şekil 2). Sekonder ilaç dirençleri incelendiğinde, sırasıyla İNH için %22,2, RİF için %22,2, SM için %18,5, MPZ için %14,8, EMB için %13,0 olarak bulunmuştur. Toplam ilaç dirençleri incelendiğinde, sırasıyla SM için %14,8, İNH için %12,7, RİF için %8,5, MPZ için %6,3, EMB için %5,3 olarak bulunmuştur. ÇİD-TB açısından incelendiğinde primer ÇİD-TB oranı %2,9, sekonder ÇİD-TB oranı %16,6, toplam oran ise %6,8 olarak bulunmuştur (Tablo 2). Erkek olguların 42'si (%25,8) en az bir ilaca karşı dirençli, kadınların 7'si (%26,9) en az bir ilaca dirençli idi. Erkek ve kadın olgular arasında direnç oranları açısından istatistiksel fark yoktu ($p > 0,05$).

Tartışma

Modern kemoterapi ile yeni olgularda birincil anti-tüberkülo ilaçlara duyarlı tüberküloz olgularında tedavi başarı oranının %98-99 olduğu bildirilmiştir(23). Etkili ve kontrollü bir tedavi programı, sekonder direnç oranında ve onların enfekte edeceği kişilerde ortaya çıkacak olan primer direnç oranında düşmeye yol açacağı bildirilmektedir (24). Halen günümüzde tüm dünyada tüberküloz ilaçlarına karşı olan direnç oranlarında belirgin artış görülmektedir (25-27). Bu çalışmada primer, sekonder ve toplam ilaç direnç oranlarını ülkemizde ve dünyada yapılmış olan çalışmalardaki direnç sonuçlarıyla karşılaştırdık.

Tablo I: İlaç kombinasyonlarına göre primer, sekonder ve toplam direnç oranları.

	Primer Direnç		Sekonder Direnç		Toplam Direnç	
	n	%	n	%	n	%
Tek ilaç	18	13,3	11	20,3	29	15,4
INH	5	3,7	1	1,8	6	3,1
RİF	0	0	2	3,7	2	1,0
PZ	1	0,7	5	9,2	6	3,1
EMB	0	0	0	0	0	0
SM	12	8,8	3	5,5	15	7,9
İki ilaç	4	3,0	3	5,5	7	3,7
INH+RİF	2	1,5	2	3,7	4	2,1
INH+SM	1	0,7	1	1,8	2	1,1
MPZ+SM	1	0,7	0	0	1	0,5
Üç ilaç	2	1,5	5	9,2	7	3,7
INH+RİF+MPZ	0	0	1	1,9	1	0,5
INH+RİF+EMB	0	0	1	1,9	1	0,5
INH+RİF+SM	0	0	1	1,9	1	0,5
INH+EMB+SM	2	1,5	1	1,9	1	0,5
RİF+MPZ+EMB	0	0	1	1,9	1	0,5
Dört ilaç	1	0,7	3	5,5	4	2,1
INH+RİF+MPZ+SM	1	0,7	0	0	1	0,5
INH+RİF+EMB+SM	0	0	3	5,5	3	1,5
Beş ilaç	1	0,7	1	1,8	2	1,0
Toplam	26	19,2	23	42,6	49	25,9

INH: İzoniazid, RİF: Rifampisin, MPZ: Morfazinamid, EMB: Etambutol, SM: Streptomisin

TabloII: İlaçlara karşı kümülatif direnç oranları.

	Primer direnç		Sekonder direnç		Toplam direnç	
	n	%	n	%	n	%
INH	12	8.8	12	22.2	24	12.6
RİF	4	3.0	12	22.2	16	8.5
MPZ	4	3.0	8	14.8	12	6.3
EMB	3	2.2	7	13.0	10	5.3
SM	18	13.3	10	18.5	28	14.8
ÇİD-TB	4	3.0	9	16.6	13	6.8

TabloIII: Ülkemizde yapılan ilaç direnç çalışmaları.

Çalışmacı	Yer	Yıl	n	Primer(%)	Sekonder(%)	Toplam(%)
OrtaköylüM.G.(5)	Yedikule	1989-92	213	21.6	60.3	42.0
Tahaoğlu K.(6)	Süreyyapaşa	1992	785	26.6	53.4	35.5
Erdem E.(7)	Heybeliada	1991-93	1817	25.6	48.7	36.9
Çetinkaya E.(8)	Elazığ VSD	1988-94	125	29.5	65.9	43.2
Sevim T.(9)	Süreyyapaşa	1993-95	2161	29.4	55.7	36.4
Koşar F.(10)	Yedikule	1993-95	276	21.6	53.9	34.7
Ilgazlı A.(11)	Kocaeli Ün.	1990-95	550	27.1	53.3	37.8
Oğul E.Ç.(12)	Yedikule	1995-97	282	16.8	53.4	34.04
Çoban G.(13)	AGHH	1997	361	38.2	68.5	50.4
Çalışmamız	İst. Eyüp VSD	1997-00	189	19.2	42.6	25.9

Tablo IV: Dünyada yapılan ilaç direnç çalışmaları.

Ülke	Yıl	Primer direnç(%)				Sekonder direnç(%)				Toplam direnç(%)			
		inh	rif	çidtb	top.	inh	rif	çidtb	top.	inh	rif	çidtb	top.
Katar(14)	96-98	12,4	2	0,8	15	15	15	15					
Kore (15)	1994	7,7	2,2	1,6	11,3				54				
S.Arabistan(1)	96-98									28,7	20,8	20	29,7
Danimarka(1)	91-98									5,2	0,7	0,5	10,9
İsviçre(18)	95-97				4,6								1,3
Almanya (19)	84-95									5,8	5,8	1,8	9,6
İtalya(20)	90-92							22,1	40,7	10,3	7,9	5,7	26
Kamerun (21)	1998					54,1	27,6	27,6	58,2				
Ekvator (22)	89-96	14,2	11,8	8,7		30	23,3	16,7					

Türkiye’de yapılan çalışmalarda primer direnç oranları %16,8 ile %29,5, sekonder direnç oranları %48,7 ile %68,5, toplam direnç oranları ise %34,04 ile %43,2 arası değişmektedir (Tablo 3). Yapılan bu çalışmalarda direnç oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızın direnç oranları da ülkemizdeki sonuçlara paralel seyretmektedir. Çalışmamızda en yüksek primer direncin SM ve INH’a karşı geliştiğini saptadık. Bu ilaçlar tüberküloz tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Dünyada yapılan çalışmalarda en yüksek primer direnç INH’a karşı iken ülkemizde en yüksek oranlar SM’ye karşı bulunmuştur (Tablo IV). Bizim çalışmamızda Türkiye’de yapılan çalışmalarla uyumlu olarak SM birinci sırada olup INH ikinci sırada idi. Ülkemizde tüberküloz dışında diğer hastalıklarda SM’nin kontrolsüz olarak kullanılması bu ilaca karşı direncin fazla olmasını açıklayabilir. Oğul ve ark. Çoban ve ark. Sevim ve ark.’ı primer direnç oranında 2. sırada RİF’i bulmuşlardır. Bu çalışmaların hepsi hastanede yatan hastalarda yapılan direnç testi sonuçlarıdır. Bizim çalışmamızla birlikte Koşar ve ark. Ilgazlı ve ark. Çetinkaya ve ark. 2.sırada INH’ı saptamışlardır. Bu çalışmalardan sadece Koşar ve ark.’nın çalışması, yatan hastalarda yapılan çalışma olup diğerleri dispanser çalışmasıdır (III).

Çalışmaların genelinde sekonder direnç oranlarında INH 1., RİF 2., SM 3. sırayı almakta olup, Sevim ve ark. ile Oğul ve ark. RİF’i 1. sırada saptamışlardır. Çoban ve ark. ise SM’yi 1., RİF’i 2., INH’ı 3.sırada bulmuşlardır (III).

Türkiye’de yapılan diğer çalışmalara göre iki, üç, dört ilaca karşı olan sekonder ve toplam direnç oranlarımız daha düşüktü (9,11).

1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü’nün yayınladığı, 35 ülkeyi kapsayan ilaç direnç raporunda en az bir ilaca karşı primer direnç oranı %9,9 olarak bildirilmiştir. Primer ilaç direnç oranlarında INH %7,3, SM %6,5, RİF %1,8, EMB %1,0, ÇİD-Tb %1,4. Sekonder ilaç direnci %36 olarak bildirilmiştir. Sekonder ÇİD-Tb ise %13 olarak belirtilmiştir(6). Bizim çalışmamızda primer ilaç direncini %19,2, sekonder ilaç direncini %42,6, toplam ilaç direncini de %25,9 olarak bulduk. Çalışmamız ile birlikte ülkemizdeki direnç oranlarını dünyadaki direnç oranlarıyla karşılaştırdığımızda direnç oranlarının yüksek olduğu ülkeler ile aynı seviyede seyrettiğini görmekteyiz (Tablo IV). Gelişmiş ülkelerde direnç oranları da diğer ülkelerdeki değerlerden düşük olmakla birlikte artış göstermektedir.

İlaçların yanlış ve yetersiz kullanımları sonucunda ilaç direnci gelişir. Tedavi sonuçları

ile beraber ilaç direnç oranlarının takibi tüberküloz kontrol programlarının kalitesini değerlendirmede önemli bir faktördür (28,29,30). Çalışmalar sonucunda ülkemizde yapılan tüberküloz ilaç direnç oranlarının yüksek seviyelerde olduğu görülmektedir. Öncelikle tüberküloz hastalarının takip ve tedavisinde önemli görevler üstlenen verem savaş dispanserleri, uzman hastanelerle koordineli çalışarak hastaneye sevk edilen veya ayakta tedaviye alınan tüm akciğer tüberkülozlu olgularda balgam ARB’sinin teksif ve kültür incelemesinin yapılması ve kültürde üreme saptanan materyallerden her hasta için en az bir kez direnç testi yapılmasını istemeliler. Hastaneler de tedavi başlangıcında balgam ARB’sinin kültürlerinden direnç testi yapılamıyorsa, hastalardan alacakları balgam ARB örneklerini dispanserlere ulaştırıp direnç testi yapılmasını sağlayarak hastaların tedavisinin takibinde önemli katkılarda bulunabilir. Böylece tedavinin 5. ayında yayması pozitif olup da direnç düşünülen hastaların o dönemde direnç test sonuçları elde edilmiş olacaktır.

Ayrıca dispanserlerin olduğu bölgelerde yeterli alt yapı ve teknik eleman sağlanarak laboratuvarların kurulmasıyla tüm dispanserlerin bakteriyolojik inceleme yapabilmeleri sağlanmalıdır. Hastane ve bölge laboratuvarları, referans laboratuvarı tarafından denetlenerek yetersiz elemanlar eğitilmelidir.

Dirençli olgular ayrıca ele alınarak, daha sıkı takip edilmeli ve çok ilaca dirençli olguların tedavi kararı ve takibi uzmanlaşmış merkezlerde özel ekipler tarafından yapılmasının gerektiği kanaatindeyiz.

Drug Resistans Rates In Eyup-Istanbul Tuberculous Struggle Dispensary Between 1997-2000 Years

Abstract:

Aim: Anti-tuberculous drug resistance percentages in İstanbul Eyüp Tuberculous Struggle Dispensary between 1997 and 2000.

Method: Anti-tuberculous drug resistance of 189 culture positive active pulmonary tuberculosis patients followed up and treated by our dispenser between January 1997 and December 2000 were evaluated. Mean age was 32.2±14.4 (M; 163, F; 26), 135 patients had no prior anti-tuberculous treatment and 54 patients had minimum one month of treatment.

Results: Resistance was 25.9 % (19.2% primary and 42.6% secondary) and multi-drug resistance was 6.8% (3% primary and 16.6% secondary). Primary resistance for drugs were as follows; INH 8.9%, RIF 3%, MPZ 3%, EMB 2.2%, SM 13.3%, secondary

resistance were; INH 22.2%, RIF 22.2%, MPZ 14.8%, EMB 11.3%, and SM 18.5%.

Conclusion: Our resistance percentages were higher when compared to national and international data and similar to percentages of developing countries. National control program should be revisited across the country and for high treatment success, resistant cases should be considered carefully and their treatment should be done by experienced centers.

Key words: Tuberculosis, drug resistans

Kaynaklar

1. Uçan ES: Tüberkülozda klinik direnç ve tedavi sorunları ANKEM Derg. 8: 207, 1994.
2. Global Tuberculosis Control. World Health Organization, 1997.
3. Kocabaş A, Bulgut R, Kıbaroğlu E ve ark. Verem savaş dispanserlerinde sürdürülen tüberküloz tanı ve tedavi çalışmalarının etkinliği. Tüberküloz ve Toraks. 42(2), 99-107,1994.
4. İlaça dirençli tüberküloz In: Iseman MD Klinisyenler için tüberküloz kılavuzu. Çeviren Şeref Özkara Nobel Tıp Kitapevleri 324, 2002.
5. Ortaköylü M.G, Karalar S, Kılıçaslan Z, Çağlar E, Çamsarı G, Uzun A. Erişkin akciğer tüberkülozlu olgularda primer ve sekonder direnç, Solunum (18), 105-113,1993.
6. Tahaoğlu K, Kızgın O, Karagöz T, Tor M, Portal M, Sadoğlu T. High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. Tuber Lung Dis Oct 75(5): 324-8,1994.
7. Erdem E: Tüberkülozda primer ve sekonder rezistansın Türkiye ve Dünyadaki durumu. Heybeliada Sanatoryumu. Uzmanlık tezi. 1994.
8. Çetinkaya E, Özlü T. Elazığ ili Verem Savaş Dispanserlerinde ki erişkin akciğer tüberkülozlu olgularda primer ve sekonder direnç. Solunum 20:197-202,1996.
9. Sevim T, Ataç G, Hatipoğlu T ve ark. 1993-1995 Yıllarında hastanemizde yatan 2161 akciğer tüberkülozu olgusunun primer ve sekonder ilaç direnç oranları. Solunum Hastalıkları 10:231-237,1999.
10. Koşar F, Ayareci C,Altın S ve ark. Tüberkülozda direnç sorunu. Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları. XXII. Uluslar arası Ortadoğu Bölgesel Kongresi. İkinci özel sayı. Ekim 27-36,1996.
11. Ilgazlı A, Yıldız F, Özkarakaş O ve ark. Akciğer tüberkülozunda ilaç direnci: Türkiye’de bir sanayi kenti Kocaeli. Solunum Hastalıkları 10: 225-230,1999.
12. Oğul EÇ, Gür A, Özdemir A ve ark. Yedikule Göğüs Hatalıkları Hastanesi’nde 1995-1997 yılları arasında yatan tüberküloz olgularında primer ve sekonder direnç oranları. Solunum Hastalıkları 10 238-244,1999.
13. Çoban G, Akkayoncu B, Şipit T ve ark. AGHH’de 1997 yılında tüberküloz ilaç direnç oranları. Solunum Hastalıkları 11:388-395,2000.
14. Al-Marri MR. Pattern of mybacterial resistance to four anti-tuberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients in the state of Qatar after the implementitation of DOTS and a limited expatriate screening programme. Int J Tuberc Lung Dis Dec 5(12):1116-21,2001.
15. Kim SJ, Bai GH, Hong YP. Drug-resistant tuberculosis in Korea, 1994. Int J Tuberc Lung Dis Aug 2(8):641-6,1998.
16. Khan MY, Kinsara AJ, Osaba AO et al. Increasing resistance of M. Tuberculosis to anti-TB drugs in Saudi Arabia. Int J Antimicrob Agents May 17(5):415-8,2001.
17. Thomsen VQ, Bauer J, Lillebaek T et al. Results from 8 yrs of susceptibility testing of clinical Mycobacterium tuberculosis isolates in Denmark. Eur Respir J 15: 203-8,2000.
18. Helbling P, Altpeter E, Raeber PA et al. Surveillance of antituberculosis drug resistance in Switzerland 1995-1997: the central link. Eur Respir J 16: 200-2,2000.
19. Barchart J, Kirsten D, Jorres R et al. Drug-resistant tuberculosis in nothern Germany: a retrospective hospital-based study of 1055 patients from 1984 until 1995. Eur Respir J Jul 8(7): 1073-5,1995.
20. Girardi E, Antonucci G, Tranci M et al. Drug resistance patterns among tuberculosis patients in Rome, 1990-92. Scand J Infect Dis 28(5):487-91,1996.
21. Kuaban C, Bercion R, Jifan G et al. Acquired anti-tuberculosis drug resistance in Yaounde, Comeroon. Int J Tuberc Lung Dis May 4(5):427-32,2000.
22. Mertz BL, Douce RW, Brito N. Anti-tuberculosis drug resistance in two clinics in Ecvador. Int J Tuberc Lung Dis Feb 4(2):115-7,2000.
23. Goble D, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L,Harsburgh CR. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. N Eng J Med 328: 527-532,1993.
24. The WHO/IUATLD. Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance . Antituberculosis drug resistance in the Wold. WHO Global Tuberculosis Programme, Geneva WHO/TB/ 97;220,1997.
25. Iseman M.D: Treatment of multidrug resistant tuberculosis. N. Eng. J. Med, 784-791,1993.
26. Snider DE, Cauthen GM, Farer LS, et al. Drug-resistant tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 144:732,1991.
27. Friden TR, Sterling T, Pablos Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New york City. N Eng J Med. 328:521-526,1993.
28. Janice HT, New York, Drug resistant TB is spreading worlwide BMJ (6 November) 319:1220,1999.

29. V. Schwoebel, C.S.B. Lambregts-van Weezenbeek, M-L. Mora et al. Standardization of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. *Eur Respir J* 16:364-371,2000.
30. Results from 8 yrs susceptibility testing of clinical Mycobacterium tuberculosis isolates in Denmark Y.Q.Thamsen, J.Baver, T.Lillebaek, S.Glinsmann. *Eur Respir J* 15: 203-208,2000.