

# ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS KOMPLEKSİ SUŞLARININ MAJÖR ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARA DİRENÇ ORANLARI\*

## RESISTANCE RATE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX STRAINS ISOLATED FROM VARIOUS CLINICAL SAMPLES TO MAJOR ANTITUBERCULOSIS DRUGS

Fahriye EKŞİ, Dr. Yasemin ZER, Tekin KARSLIĞİL, Ayşen BAYRAM, İclal BALCI

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

### İletişim / Correspondence:

Fahriye EKŞİ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Üniversite Bulvarı,  
27310 Gaziantep

E-mail: fahriyeeksi@hotmail.com, eksi@gantep.edu.tr

\*14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (25-29 Mart 2009, Antalya) sunulmuştur.

### ÖZET

Tüberküloz, halk sağlığını tehdit eden önemli bir enfeksiyondur. Çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi suşlarının major antitüberküloz ilaçlara direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Hastanemiz laboratuvarına, Ocak 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında tüberküloz kuşkulu 3746 örnek kabul edilmiştir. Örnekler BACTEC MGIT 960 (Mycobacteria Growth Indicator Tube, Becton Dickinson, ABD) tüberküloz kültür sisteminin önerilerine uygun olarak kültürleri yapılmış, üretilen mikobakterilerin aynı yöntemle streptomisin (STR), isoniazid (INH), rifampisin (RIF) ve etambutol (EMB) gibi majör antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları saptanmıştır. Hastalardan elde edilen örneklerin 116'sında (%3.09) *M. tuberculosis* kompleksi grubuna ait mikobakteriler, 9'unda (%0.24) NTM basili, 1'inde (%0.02) *Nocardia* spp. izole edilmiştir. İzole edilen 116 *M. tuberculosis* kompleksi suşunun 74'ü (%63.8) balgam, 26'sı (%22.4) bronko alveolar lavaj, 4'ü (%3.4) plevra, 3'ü (%2.6) beyin omurilik sıvısı, 3'ü (%2.6) ameliyat materyali-biyopsi, 2'si (%1.7) abse, 2'si (%1.7) lenf bezi, biri (%0.9) pü ve biri de (%0.9) idrar örneklerinden üretilmiştir. Bu suşların 85'i (%73.3) test edilen dört ilaca duyarlı bulunurken, 31 (%26.7) suşta bir veya daha fazla ilaca direnç gözlenmiştir. Direnç saptanan suşlardan 22'sinde (%19) tek ilaç direnci, 8'inde (%6.9) iki ilaç direnci, birinde (%0.8) ise test edilen dört ilaca da direnç tespit edilmiştir. Test edilen ilaçlardan en yüksek direnç 10 (%8.6) suşta saptanan INH direnci olarak bulunmuştur. *M. tuberculosis* kompleksi suşlarındaki majör ilaçlara direnç durumlarının belirli periyotlarla değerlendirilip kontrol edilmesi, hasta sayılarından ve direnç durumlarından haberdar olunmasına ve gerekli önlemlerin alınmasına yardımcı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** *M. tuberculosis* kompleksi, antitüberküloz ilaç direnci, streptomisin, isoniazid, rifampisin, etambutol.

### SUMMARY

Tuberculosis is an important infection threatening public health. The aim of our study was to determine the resistance rate of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains to four major antituberculosis drugs. 3746 samples suspected of tuberculosis were sent to the Microbiology Laboratory of Gaziantep University Hospital between January 2007 and December 2008. The samples were cultured using BACTEC MGIT 960 (Mycobacteria Growth Indicator Tube, Becton Dickinson, USA) tuberculosis culture system. Susceptibility of mycobacteria to major antituberculosis drugs such as streptomycin (STR), isoniazid (INH), rifampicin (RIF) and ethambutol (EMB) were determined by using the same method. 116 (3.09%) Mycobacteria belonging to *M. tuberculosis* complex group, 9 (0.24%) MOTT bacilli, 1 (0.02%) *Nocardia* spp. were isolated from the samples obtained from patients. Out of 116 *M. tuberculosis* complex strains, 74 were isolated from sputum, 26 from (22.4%) bronchoalveolar lavage, 4 (3.4%) pleura, 3 (2.6%) from cerebrospinal fluid, 3 (2.6%) from operation material-biopsy, 2 (1.7%) abscess, 2 (1.7%) from lymph gland, 1 (0.9%) from pus and 1 (0.9%) from urine samples. 85 (73.3%) of these strains were found susceptible to four agents tested; however, resistance to one or more drugs was observed in 31 (26.7%) strains. Of the resistance determined

strains, 22 (19%) strains were found to be resistant to one drug, 8 (6.9%) strains to two drugs, one (0.8%) strain to the tested four drugs. The highest level of drug resistance was determined in 10 (8.6%) strains, which were found to be resistant to INH. Control and evaluation of drug resistance patterns of *M. tuberculosis* strains to major drugs over fixed period of time will help us be informed on number of patients and resistance states and take necessary precautions.

**Key Words:** *Mycobacterium tuberculosis* complex, antituberculous drug resistance, streptomycin, isoniazid, rifampicin, ethambutol.

## GİRİŞ

Tüberküloz günümüzde dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü; dünyanın üçte birinin tüberküloz baskılı ile infekte olduğunu bildirmiştir (1). Son yıllarda kanser kemoterapisindeki ilerlemeler, immunosupresif tedavinin yaygınlaşması ve özellikle HIV enfeksiyonu, tüberkülozu, gelişmiş ülkelerde de epidemik bir hastalık haline getirmiştir. HIV'den önce ABD'de tüberküloz insidansı her yıl %5-6 oranında azalırken, ilk kez 1986 yılında %1.7'lik bir artış göstermiştir (2).

Son yıllarda tüberkülozdaki yeni tehlike, çok ilaca dirençli *M. tuberculosis* suşlarının artmasıdır. Bu suşlar en azından en önemli antitüberküloz ilaçlar olan rifampisin ve isoniazid'e dirençlidir. Bu ikisine ek olarak diğer antitüberküloz ilaçlara da dirençli olabilirler. Bu durum, direnç sorununu da gündeme getirmiş ve hastalığın kontrol altına alınması için tüberküloz olgularının vakit geçirilmeden tanımlanması ve tedaviye mümkün olduğu kadar çabuk başlanması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır (3). Çoğul ilaç dirençli suşlarla infekte hastaların bakımı ve tedavisinin oldukça güç ve pahalı olması yanı sıra mortalitesinin %40-60 arasında olduğu kaydedilmektedir (4, 5)

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalar antitüberküloz ilaçlara duyarlılığın coğrafi bölgeler arasında farklılık gösterdiğine dikkat çekmektedir (6, 7). Ayrıca dirençli suşlar aynı bölgede yıllar içinde de değişiklikler gösterebilmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda Ocak 2007-Aralık 2008 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında izole edilen *M. tuberculosis* kompleksi izolatlarının streptomisin, isoniyazid, rifampisin ve etambutole olan direnç durumlarının değerlendirilmesi ve önceki yıllardaki sonuçlarla karşılaştırılması planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına Ocak 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında

tüberküloz ön tanısı ile gönderilen 3746 hastadan alınan klinik örnekler retrospektif olarak incelenmiştir. Gönderilen klinik örnekler Löwenstein Jensen besiyeri ve BACTEC MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) 960 kültür sistemi ile incelenmiş ve antitüberküloz ilaçlara duyarlılık deneyleri uygulanmıştır. Mikobakteriler yönünden incelenmek amacıyla laboratuvara gönderilen balgam, açlık mide sıvısı (AMS), bronş lavaj sıvısı (BAL), abse/cerahat gibi klinik örnekler homojenizasyon ve dekontaminasyondan sonra; beyin-omurilik sıvısı, sinovyal sıvı, plevra sıvısı gibi aseptik koşullarda toplandığı düşünülen vücut sıvıları ise dekontamine edilmeden direkt olarak ekimleri yapılmış ve preparatları hazırlanmıştır. Örneklerin homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemleri MycoproSafe (Salubris A.Ş.) hazır ticari kiti kullanılarak yapılmıştır. Klinik örnekler 7 ml Middlebrook 7H9 besiyeri içeren MGIT tüplerine ekilmeden önce, OADC solüsyonu (oleik asit, bovin serum albumin, dekstroz, katalaz)/ PANTA (polimiksin B, amfoterisin B, nalidiksik asit, trimetoprim, azlosilin) antibiyotik karışımından 0.8 ml ilave edilmiştir. Daha sonra, dekontaminasyon ve homojenizasyon işleminden geçirilmiş örneklerin her birinden 0.5 ml MGIT tüplerine eklenmiştir. Tüpler birkaç kez alt-üst edilerek karıştırılmış ve cihaza yerleştirilmiştir. Tüplerin günlük olarak değerlendirilmesinde, üretici firmanın önerileri doğrultusunda hazırlanmış pozitif ve negatif kontrol tüpleri kullanılmıştır, ekim yapılan tüm tüpler 8 hafta boyunca inkübe edilerek günlük olarak okunmaya devam edilmiştir. Pozitif sonuç veren tüplerden aside dirençli boyama yapılmıştır. Üreme olan besiyerlerinde pNBA (paranitro-benzoik asit) kullanılarak identifikasyonları yapılmıştır.

*M.tuberculosis* kompleksi olarak değerlendirilen suşların antitüberküloz ilaçlara karşı duyarlılık testleri de BACTEC MGIT 960 sistemi ile streptomisin (STR) (1.0 µg/ml), isoniyazid (INH) (0.1 µg/ml), rifampisin (RF) (1.0 µg/ml), etambutol (ETM) (5.0 µg/ml)'e karşı duyarlılıkları üretici firma önerileri doğrultusunda araştırılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmada Ocak 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında tüberküloz kuşkulu 3746 örnek kabul edilmiştir. Hastalardan elde edilen örneklerin 116'sında (%3.09) *M. tuberculosis* kompleksi grubuna ait mikobakteriler, 9'unda (%0.24) MOTT basili, 1'inde (%0.02) *Nocardia* spp. izole edilmiştir. İzole edilen 116 *M. tuberculosis* kompleksi suşunun 74'ü balgam, 26'sı bronko alveolar lavaj, 4'ü plevra, 3'ü beyin omurilik sıvısı, 3'ü ameliyat materyali-biyopsi, 2'si abse, 2'si lenf bezi, birer de pü ve idrar örneklerinden üretilmiştir (Tablo 1). Aynı hastaya ait ardışık örneklerden biri değerlendirmeye alınmıştır.

*M. tuberculosis* kompleksi olarak izole edilen suşların 85'i (%73.3) test edilen dört ilaca duyarlı bulunurken, 31 (%26.7) suşta bir veya daha fazla ilaca direnç gözlenmiştir. Direnç saptanan suşlardan 22'sinde (%19) tek ilaç direnci, 8'inde (%6.9) iki ilaç direnci, birinde (%0.8) ise test edilen dört ilaca da direnç tespit edilmiştir (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Dünya nüfusunun 1/3'ünün tüberküloz basili ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. Yılda yaklaşık iki milyon kişi, her 17 saniyede bir kişi tüberkülozdan ölmektedir ve ölümlerin %98'i gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır. Türkiye, tüberküloz insidansının orta düzeyde olduğu ülkeler arasında yer almaktadır. 2002'de Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilen tüber-

**Tablo 1.** İzole edilen 116 *M. tuberculosis* kompleksi suşunun materyal türüne göre dağılımı.

Materyal	Sayı (%)
Balgam	74 (63.8)
Bronkoalveolar lavaj sıvısı	26 (22.4)
Plevra	4 (3.4)
Beyin-omurilik sıvısı	3 (2.6)
Ameliyat materyali-Biyopsi	3 (2.6)
Abse	2 (1.7)
Lenf bezi	2 (1.7)
Pü	1 (0.9)
İdrar	1 (0.9)
<b>Toplam</b>	<b>116 (100)</b>

külozlu hasta sayısı 18,043, insidansı yüzbinde 26'dır (8, 9). Türkiye'de tüberküloz insidansı yıllar içinde düşüş göstermiş, 1945 yılında 100,000'de 172 olan insidans, 2003 yılında 26'ya inmiştir. Verem nedeniyle görülen ölümler ise yüz binde 262'den bugün yüz binde 1.6'ya inmiştir (8, 10). Bizim çalışmamızın kapsadığı yaklaşık iki yıllık süre içerisinde tüberküloz ön tanısıyla gönderilen 3746 örnek içerisinde 116'sında (%3.09) *M. tuberculosis* kompleksi grubuna ait mikobakteriler saptanmıştır. Bizim kliniğimizde önceki yıllarda bu konu ile ilgili olarak saptanan verilerde; %13.99, %8.45 ve %5.63 oranlarında üreme oranları tespit edilmiştir (11, 12, 13). Çalışmamızda *M. tuberculosis* kompleksi suşlarının üreme oranlarındaki düşüşün sebebi istem sayısının önceki yıllara göre daha fazla olması ve yukarıda da belirttiğimiz gibi Türkiye'de tüberküloz insidansının yıllara göre düşüş göstermesinin etkili olduğunu düşünüyoruz. Esen ve ark.(14) İzmir'de iki yıllık bir sürede yaptıkları çalışmada %4.5 oranlarında üreme saptarken, Aslan ve ark. (15) Mersin'de bir yıllık sürede yaptıkları çalışmada ise %8.8 oranında mikobakteri suşu ürettiklerini bildirmişlerdir. Ülkemizin sosyoekonomik durumu, iklim koşulları, gelişmişlik düzeyi bölgeler arası önemli farklılıklar göstermektedir. Bu neden-

**Tablo 2.** İzole edilen 116 *M. tuberculosis* kompleksi suşunun antitüberküloz ilaçlara direnç durumu.

Antitüberküloz ilaç direnci	Sayı (%)
Tek başına İNH direnci	10 (8.6)
Tek başına STR direnci	8 (6.9)
Tek başına RİF direnci	2 (1.7)
Tek başına ETB direnci	2 (1.7)
<b>Toplam tek ilaca direnç</b>	<b>22 (19)</b>
STR+İNH	3 (2.6)
İNH+RİF	3 (2.6)
İNH+ETB	2 (1.7)
<b>Toplam iki ilaca direnç</b>	<b>8 (6.9)</b>
STR+İNH+RİF+ETB	1 (0.8)
<b>Toplam çoklu ilaç direnci</b>	<b>9 (7.7)</b>
<b>Toplam direnç</b>	<b>31 (26.7)</b>

le coğrafi bölgeler arasındaki direnç değerlerinde önemli farklılıklar gözlenmektedir (3).

Son yıllarda tüm dünyada HIV epidemisi ile birlikte tüberküloz olgularındaki artış dikkatleri tekrar bu enfeksiyonun üzerine çekmiş ve duyarlılık belirleme çalışmalarının önemini arttırmıştır (16). Tüberkülozun tanısındaki gecikme, yetersiz ve/veya yanlış tedavi uygulamaları antitüberküloz ilaçlara karşı dirençli *M. tuberculosis* suşlarının giderek artış göstermesine sebep olmaktadır (15). Çoklu ilaç dirençli tüberküloz; iki veya daha fazla major antitüberküloz ilaca dirençli *M. tuberculosis* kompleksinin neden olduğu tüberküloza verilen isimdir. Klinik olarak en önemli çoklu ilaç dirençli tüberküloz kalıbı isoniyazid ve rifampisin direncinin birlikte bulunduğu durumdur (17). Çok ilaca dirençli tüberküloz sadece ülkemiz için değil tüm dünyada tüberküloz kontrolünü de zorlaştıran önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyada en az 50 milyon insan çok ilaca dirençli tüberküloz basili ile infektidir (18). Bizim çalışmamızda, *M. tuberculosis* kompleksi olarak izole edilen suşların 31'inde (%26.7) bir veya daha fazla ilaca direnç gözlenmiştir. Direnç saptanan suşlardan 22'sinde (%19) tek ilaç direnci, 8'inde (%6.9) iki ilaç direnci, birinde (%0.8) ise test edilen dört ilaca da direnç tespit edilmiştir. Bu verilerde birincil ve ikincil ilaç direnci ayrımı yapılmamıştır. Çalışmamızda tek başına İNH direnci % 8.6, STR direnci % 6.9, RIF direnci % 1.7 ve ETB direnci %1.7 olarak tespit edilmiştir. Dünya genelinde yapılmış pek çok çalışmada en sık direncin İNH'a karşı olduğu bildirilmektedir. Ancak bazı ülkelerde RIF, STR ve ETB de ilk sırayı alabilmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda İNH ve STR ilk sırada bildirilmiştir (15, 19). Bizim verilerimiz genel Türkiye verileri ile uyumludur. Hastanemizde 2007 yılında Zer ve ark.'nın (13) yaptıkları çalışma sonuçları ile bizim sonuçlarımız karşılaştırıldığı zaman; tek ilaç direncinde %13.88'den %19'a bir artış, çok ilaç direncinde ise %9.72'den %7.7 oranına bir düşme gözlenmiştir. İNH ve STR direncinin artmasında bu ilaçların tedavi ve profilaksisinde en fazla kullanılan ilaçlar olmalarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Duramaz ve ark.'nın (4) Türkiye genelinde yaptıkları çok merkezli çalışmada 88 *M. tuberculosis* suşunda primer antitüberküloz ilaçlardan en az birine karşı olan direnç oranı %32.95, birden fazla ilaca karşı direnç oranı ise %10.23 olarak bildirilmektedir. Tek ilaca karşı direnç oranları İNH için %10.22, STR için

%7.95, ETB için %4.54 ve RIF için %0 olarak saptanırken, 2 suşta çoklu ilaç direnci belirlendiği bildirilmiştir.

Ülkemizde dispanserler ve tek tek sağlık kuruluşlarından yapılan çalışmaların analizinde: yeni hastalardan izole edilen tüberküloz basillerinde en az bir ilaca direnç oranının %18-26.6, çok ilaca direnç oranının ise %1.3-4.8; tedavi görmüş hastaların izolatlarında en az bir ilaca direnç oranının %28-53.4, çok ilaca direnç oranının ise %4.4-16.6 arasında dağılım gösterdiği sonuçları çıkarılabilmektedir (8). Dünya Sağlık Örgütü'nün 1994-1997 yılları arasında 35 ülke verileriyle elde edilen antitüberküloz ilaç direnci sürveyans çalışmasında yeni olgularda ilaç direnci %9.9, çok ilaca direnç ise %1.4 oranında saptanmış, edinsel dirençte ise bu oranlar sırasıyla %36.0 ve %13.0 olarak bulunmuştur (20).

Sonuç olarak laboratuvarımıza gelen klinik örneklerden izole edilen tüberküloz basilleri kompleksinde antitüberküloz ilaçlara karşı %26.7 oranında direnç geliştiği, bunun % 7.7'sinin çoklu ilaç dirençli tüberküloz olduğu saptanmıştır. İlaç direnci tüm dünyada tüberküloz kontrol programlarında potansiyel tehdit olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle mikobakteriyoloji laboratuvar sonuçlarının belirli aralıklarla değerlendirilip kontrol edilmesi, hasta sayılarından haberdar olunmasına ve gerekli önlemlerin alınmasına yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Savic B, Sjöbring U, Alugupalli S, Larsson L, Miorner H. Evaluation of polymerase chain reaction, tuberculostearic acid analysis and direct microscopy for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum. J Infect Dis 1992;166: 1177-1180.
2. Kıyan M. Mycobacteriaceae. Ustaçelebi Ş (ed) Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, Ankara, 1. Baskı, 1999: 419-455.
3. Özekinci T, Özbek E, Gedik M, Temiz H, Atmaca S. 2001-2003 yılları arasında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarında ilaç direnci. Türk Mikrobiyol Cem Derg (2006) 36(1): 31-34.
4. Durmaz R, Özerol İH, Durmaz B, Günel S, Şenoğlu A, Evliyaoğlu E. Primary drug resistance and molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients in a population with high tuberculosis incidence in Turkey. Microbiol Drug Res 2003;9(4): 361-366.
5. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A et al. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. N Engl J Med 1993;328(8): 521-526.
6. Senol G, Komurcuoğlu B, Komurcuoğlu A., Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Western Turkey: a retrospective study from 1100-bed teaching hospital. J Infect 2005;50 (4):3006-3011.

7. Talay F, Altın S, Karasulu L, Kümbetli Ş. İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanserinde 1997-2000 Yıllarında Belirlenen İlaç Direnç Oranları. Van Tıp Dergisi 2003;10 (1): 9-15.
8. Durmaz R. *Mycobacterium tuberculosis*'de direnç sorunu. ANKEM Derg 2005;19(2): 107-110.
9. World Health Organization: Report 2005, Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing, Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TH/2005.349) (2005).
10. Verem Savaş Daire Başkanlığı: Yıllara göre veremli hasta sayısı ve verem insidansı, Ankara (2005).
11. Balcı İ, Bayram A, Filiz A. *Mycobacterium tuberculosis*'de birinci seçenek ilaçlara direnç. İnfeksi Derg 1999;13(4):512-525.
12. Orhan G, Zer Y, Balcı İ, Bayram A, Korkmaz G. Mikobakteriyoloji laboratuvarında incelenen örneklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;33:225-229.
13. Zer Y, Çiçek H, Mehli M, Bayıl S, Balcı İ. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2004-2006 yılları arasında tüberküloz hastalarından soyutlanan mikobakterilerin antitüberküloz ilaç direnci. Klimik Derg 2007;20(1):20-22.
14. Esen N, Gündüz AT. Dokuz Eylül Üniversitesi'nde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarında ilaç direnci (2000-20002). Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2003;33:337-342.
15. Aslan G, Delialioğlu N, Emekdaş G, Otağ F, Yıldız Ç, Çalıkoğlu M, Özdemir Ö. *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının izoniyazid, rifampisin, streptomisin ve etambutol duyarlılıklarının Bactec yöntemi ile belirlenmesi. ANKEM Derg 2005;19(1): 43-47.
16. Busillo CP, Leasonau KD, Sonjana V, Soumakis S, Davidson M, Mullen MP. Multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with human immunodeficiency virus infection, Chest 1992;102:797.
17. Kocabaş A: Akciğer tüberkülozu, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2.baskı kitabında. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002; 539.
18. Saniç A. Antitüberküloz ilaçlar. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds). Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2003;509.
19. Kartaloğlu Z, Bozkanat E, Öztürkeri H, Okutan O, İlvan A: BACTEC yöntemi kullanılarak primer antitüberküloz ilaçlara direnci saptanan 365 tüberküloz olgusu. Solunum 2002;4(4): 443-448.
20. Pablos-Mendez A: Raviglione MC, Laszlo A atal. Global surveillance for antituberculosis drug resistance 1994-1997. NEJM 1998;338:164.