

Sivas İlinde Klinik Örneklerden İzole Edilen *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks Suşlarının Primer Anti-tüberküloz İlaçlara Direnç Oranları

Cem ÇELİK, Fatma DAYI, Rakibe KAYGUSUZ, M. Zahir BAKICI

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2006-2010 yılları içerisinde tüberküloz ön tanılı hastalardan izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK) suşlarının anti-tüberküloz ilaçlara karşı duyarlılıklarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2006-2010 arası beş yıllık dönemde, hastanemize tüberküloz ön tanısı ile başvuran hastaların çeşitli örneklerinden izole edilen 189 MTBK suşunun streptomisin, isoniazid, rifampisin ve etambutol'e karşı duyarlılıkları laboratuvar kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Belirtilen süre içerisinde çeşitli örneklerden izole edilen 189 MTBK suşunun 159'unda (%84.1) primer anti-tüberküloz ilaçlara karşı direnç gözlenmemiştir. Kalan 30 (%15.9) suşta ise en az bir veya daha fazla ilaca karşı direnç saptanmıştır. Çalışmamızda en yüksek direnç isoniazid (%3.7) ve streptomisin'e (%3.7) karşı gözlenirken, rifampisin (%1.1) ve etambutol'e (%0.5) ise daha düşük oranlarda direnç görülmüştür. İncelenen suşların 13 tanesinde (%6.9) ise birden fazla ilaca direnç görülmüştür. (Isoniazid-rifampisin [%1.1], isoniazid-streptomisin [%5.3] ve isoniazid-streptomisin-rifampisin [%0.5]). Çalışmamızda çok ilaca dirençli tüberküloz oranı ise %1.6 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı ülkemizde oluşan direnç gelişimi ile ilgili olarak elde edilen verilerin sürekli olarak güncellenmesi gerekmekte ve çalışmamızın bu konudaki literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, anti-tüberküloz ilaç

SUMMARY

Resistance Rates of *Mycobacterium tuberculosis* complex Strains to the Primary Anti-tuberculosis Drugs in Sivas Province, Turkey

Objective: The aim of this study was to determine anti-tuberculosis drug susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) strains, isolated from patients with initial diagnosis of tuberculosis during 2006-2010 at Cumhuriyet University Medical Faculty Application and Research Hospital.

Materials and Methods: Streptomycin, isoniazid, rifampicin and ethambutol susceptibility results of 189 MTBC strains, isolated from various clinical samples obtained from patients with suspected tuberculosis during the five year period between 2006 and 2010 were retrospectively evaluated.

Results: Resistance to primary anti-tuberculosis drugs wasn't observed in 159 of the 189 MTBC strains (84.1%). In 30 of these strains (15.9%), resistance to at least one or more primary anti-tuberculosis drugs was observed. The highest resistance rate was against isoniazid (3.7%) and streptomycin (3.7%). However, rifampicin (1.1%) and ethambutol (0.5%) resistance rates were lower. In 13 (6.9%) of the strains examined, resistance to more than one drug was observed. Isoniazid+rifampicin resistance was detected in 1.1%, isoniazid+streptomycin in 5.3% and isoniazid+streptomycin+rifampicin in 0.5% of the strains. Rate of multidrug resistant tuberculosis was found as 1.6%.

Conclusion: Since the rate of resistance to anti-tuberculosis drugs is in an incremental trend in our country, it is necessary to survey resistance in different regions of the country. Thus, the results of this study will contribute to the anti-tuberculosis drug resistance data in Turkey and help to guide tuberculosis therapy.

Key words: *M. tuberculosis* complex, anti-tuberculosis drugs

Alındığı tarih: 20.05.2010

Kabul tarihi: 25.09.2010

Yazışma adresi: Cem Çelik, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sivas

e-posta: ccelik@cumhuriyet.edu.tr

GİRİŞ

Tüberküloz, bulaşıcı olması ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye yol açması nedeniyle ülkemizde ve tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ⁽¹⁾. Hastalık, primatlarda ve kobay gibi laboratuvar hayvanlarında da görülebilmeye rağmen, esas olarak insanları tutmaktadır ⁽²⁾.

Dünyada 2009 yılında 5.8 milyon yeni tüberküloz olgusu tespit edilmiştir. Yine 2009 yılında 1.7 milyon insan bu hastalığa bağlı olarak ölmüştür ⁽³⁾. Türkiye’de tüberküloz ile ilgili bilinen en yüksek hasta sayıları 1920’li yıllardadır. Daha sonra zamanla azalma gösteren olgu hızı, 1980’lerden sonra yine artış göstermiştir ⁽⁴⁾. Son yıllarda tüberkülozun yeniden artması, bu eski hastalığın kontrolü sorununu yeniden gündeme getirmiştir. Etkin tüberküloz kontrol programının en önemli aşaması aktif olgulara tanı konulmasıdır ^(5,6).

Tüberküloz tanısında geç kalınmaması ve anti-tüberküloz ilaç duyarlılığının hızlı bir şekilde belirlenmesi dirençli kökenlerin kontrolünde ve tedavide önemli bir rol oynamaktadır. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); kültüründe *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK) izole edilen, üç aylık bir tedaviden sonra kültür ve yayma pozitifliği devam eden ve klinik yanıtız bütün hastalara direnç testi yapılmasını önermektedir ⁽⁷⁾.

İsoniazid ve rifampisine dirençli tüberküloza çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB); buna ilaveten bir kinolon ve bir de parenteral ilaca (amikasin, kanamisin, kapreomisin) direnç olmasına da yaygın ilaca dirençli tüberküloz (YİD-TB) adı verilmektedir. Ülkemizde ilaç direnci ile ilgili bir tarama yapılmamıştır. Var olan verilere göre her yıl 250 civarında ÇİD-TB hastası saptanmaktadır ⁽⁴⁾. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi Başkanlığı’nın (VSDB) 2011 raporuna göre Türkiye’deki ÇİD-TB oranı %5.1’dir ⁽⁸⁾. Yine benzer şekilde Euro-TB 2000 raporuna göre, ülkemizdeki yeni tanı konularının %3-4.5’inin ÇİD-TB olduğu yönündedir ⁽⁹⁾.

ÇİD-TB ile mücadelede ilk adım yeni olguların iyi tedavi edilmesidir ⁽⁶⁾. Tüberkülozda direnç gelişiminde esas nokta tedaviye uyumsuzluk ve hastanın yönetimindeki hatalardır ⁽¹⁰⁾.

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı oluşan direnç gelişimi ile ilgili bilgilerin güncellenmesi için sürekli yeni verilere gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmada da Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı’nda 2006-2010 yılları içerisinde tüberküloz ön tanılı hastalardan izole edilen MTBK suşlarının anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının tespit edilerek bu konudaki literatüre katkı sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, 2006-2010 arası beş yıllık dönemde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi’ne tüberküloz ön tanısı ile başvuran hastalardan alınan 9241 örnekten izole edilen 189 MTBK suşunun tüberküloz tedavisinde kullanılan majör ilaçlara (streptomisin, isoniazid, rifampisin, etambutol) duyarlılık durumları laboratuvar kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi. Bir yıl içerisinde aynı hastaya ait üremelerden yalnızca bir tanesi çalışmaya dahil edildi.

Laboratuvara gönderilen örneklerin homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemlerinde N-asetil-L-sistein ve sodyum hidroksit (NALC ve NaOH) kullanılmıştır. BOS, plevra sıvısı gibi aseptik şartlarda alındığı düşünülen örnekler dekontaminasyon işlemine tabi tutulmadan direkt olarak işleme alınmıştır. Tüberküloz tanımlama ve anti-mikrobiyal duyarlılık testleri BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson USA) sistemi kullanılarak üretici firma çalışma prosedürleri uyarınca yapılmıştır. MGIT tüplerine ekim yapılmadan önce 0.8 ml PANTA (polimiksin B, amfoterisin B, nalidiksik asit, trimetoprim, azlosilin) ilave edilmiştir. Daha sonra, dekontaminasyon ve homojenizasyon işleminden geçirilmiş örneklerin her birinden 0.5 ml MGIT tüplerine eklenmiştir.

Ekim yapılan tüm tüpler 42 gün boyunca inkübe edilerek günlük olarak okunmaya devam edilmiştir. Pozitif sonuç veren tüplerden aside dirençli boyama yapılmıştır. Üreme olduktan sonra tanımlama pNBA (paranitro-benzoik asit) kullanılarak yapılmıştır. MTBK olarak değerlendirilen suşların anti-tüberküloz ilaçlara karşı duyarlılık testleri BACTEC MGIT 960 sistemi ile streptomisin (1.0 µg/ml), isoniazid (0.10 µg/ml), rifampisin (1.0 µg/ml) ve etambutol (5.0 µg/

ml)'e karşı üretici firma önerileri doğrultusunda araştırılmıştır.

Laboratuvarımızda kullanılan tüberküloz sistemleri periyodik aralıklarla internal kalite kontrol suşları (ATCC 35838, ATCC 35822, ATCC 27294 [H37Rv]) ile kontrol edilmesinin yanı sıra 2002-2008 yılları arasında UK NEQAS, 2008 yılından bu yana ise College of American Pathologist (CAP) external kalite kontrol merkezleri tarafından denetlenmektedir.

BULGULAR

Belirtilen süre içerisinde çeşitli örneklerden izole edilen toplam 189 MTBK suşunun 117'sinin (% 61.9) erkek, 72'sinin (%38.1) ise kadın hastalardan izole edildiği gözlenmiştir. Suşların izole edildiği örnekler göz önüne alındığında solunum yolu örneklerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 1).

MTBK suşlarının beş yıllık tarama sonuçları incelendiğinde bu suşların 159'unda (%84.1) primer anti-tüberküloz ilaçlara karşı herhangi bir direnç gözlenmemiştir. Bu suşların 30'unda (% 15.9) ise en az bir veya daha fazla primer anti-tüberküloz ilaca karşı direnç gözlenmiştir. İncelenen suşlarda gözlenen beş yıllık direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışmamızda incelenen suşların yıllara göre primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır

($p>0.05$). Veri eksikliği nedeniyle primer ve sekonder direnç ayrımı yapılamamıştır.

Tablo 1. MTBK suşlarının izole edildiği örnekler.

Örnek	Sayı	%
Balgam	116	61.4
Bronş lavajı	26	13.8
İdrar	13	6.9
BOS	9	4.8
Plevra sıvısı	7	3.7
Periton sıvısı	4	2.1
Aspirasyon materyali	4	2.1
AMS	4	2.1
Yara yeri	4	2.1
Asit sıvısı	1	0.5
Gaita	1	0.5
TOPLAM	189	

TARTIŞMA

Tüberküloz insanlık tarihi boyunca toplumların gündeminde kalmış, araştırmacıların ilgi odağı olmuş başlıca sağlık sorunlarından birisidir. Tüberküloz ve lepra dışında hiçbir enfeksiyon hastalığının bu kadar eskiye dayandığına dair kanıt da yoktur ⁽¹¹⁾. Tüberkülozun kontrolünde en çok endişe duyulan konulardan birisi de ilaç direncidir. Tüberküloz kontrolünde ilaç direnci önemli bir konudur. Her yıl dünyada yaklaşık 500.000 ÇİD-TB ortaya çıkmaktadır. Türkiye'de yılda 200-300 ÇİD-TB olgusu saptanmaktadır ⁽¹²⁾.

Tablo 2. İncelenen suşların yıllara göre primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç durumları.

Yıllar	2006	2007	2008	2009	2010	Toplam
	Sayı (%)					
Suş sayısı	27	42	33	45	42	189
STR direnci	-	1 (2.4)	1 (3)	2 (4.4)	3 (7.1)	7 (3.7)
INH direnci	1 (3.7)	3 (7.1)	1 (3)	2 (4.4)	-	7 (3.7)
RIF direnci	-	1 (2.4)	-	1 (2.2)	-	2 (1.1)
ETB	1 (3.7)	-	-	-	-	1 (0.5)
Toplam tek ilaç direnci	2 (7.4)	5 (11.9)	2 (6.1)	5 (11.1)	3 (7.1)	17 (9)
INH+STR	3 (11.1)	2 (4.8)	2 (6.1)	2 (4.4)	1 (2.4)	10 (5.3)
INH+RIF (ÇİD)	1 (3.7)	-	1 (3)	-	-	2 (1.1)
INH+RIF+STR (ÇİD)	-	-	1 (3.3)	-	-	1 (0.5)
Toplam ÇİD	1 (3.7)	-	2 (6.1)	-	-	3 (1.6)
Toplam >1 ilaç direnci	4 (14.8)	2 (4.8)	4 (12.1)	2 (4.4)	1 (2.4)	13 (6.9)
Toplam direnç	6 (22.2)	7 (16.7)	6 (18.2)	7 (15.6)	4 (9.5)	30 (15.9)

STR: Streptomycin, INH: İzonyazid, RIF: Rifampisin, ETB: Etambutol, ÇİD: Çok ilaca direnç

Tablo 3. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalardaki anti-tüberküloz ilaç direnç oranları.

Çalışma	İncelenen suş sayısı	En az bir ilaca direnç oranı (%)	(ÇİD) (%)
Aydın ve ark. ⁽¹³⁾ Zonguldak 2002-2005	125	30.4	8.0
Gönlüğü ve ark. ⁽¹⁴⁾ Sivas 2004-2006	158	26.6	3.8
Kurtoğlu ve ark. ⁽¹⁵⁾ Konya 2007-2009	70	37	2.85
Dünder ve ark. ⁽¹⁶⁾ Kocaeli 2009	157	21	5.0
Ekşi ve ark. ⁽¹⁷⁾ Gaziantep 2009	116	26.7	7.7
Aydın ve ark. ⁽¹⁸⁾ Trabzon 2005-2010	212	25.9	4.8
Zorluer ve ark. ⁽¹⁹⁾ Adana 2010	179	26.8	9.5

Çalışmamız sonuçlarına göre incelenen suşların 159'unda (%84.1) primer anti-tüberküloz ilaçlara karşı herhangi bir direnç gözlenmemiştir. Bu suşların 30'unda (%15.9) ise en az bir primer anti-tüberküloz ilaca karşı direnç gözlenmiştir. ÇİD-TB ortalaması beş yıl için %1.6 olarak görülürken, birden fazla ilaca direnç ortalaması %6.9 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda bu konuda değişik sonuçlar alınmış olmakla birlikte, tüberküloz için önemli direnç oranlarının tespit edildiği görülmektedir (Tablo 3).

Çalışmamızda ÇİD-TB oranı ortalama %1.6 olarak bulunmuştur. Araştırmamızda bulduğumuz ÇİD-TB oranı T.C. Sağlık Bakanlığı VSDB 2011 yılı için verdiği %5.1'lik ortalamanın altında görülmektedir⁽⁸⁾. Çalışmamızda ortaya çıkan birden fazla ilaca dirençli suş sayısı ise yurdumuzda ortaya çıkan dirençli suş sayısı oranı ile uyumlu görünmektedir⁽⁹⁾. Aydın ve ark.⁽¹³⁾ Zonguldak ilinde yaptıkları çalışmada en yüksek direnci izoniyazid ve streptomisin'e karşı tespit etmiş, rifampisin ve etambutole karşı ise daha düşük direnç tespit etmişlerdir. Ancak, bildirdikleri direnç oranları (izoniyazid %23.2, streptomisin %19.2, rifampisin %8, etambutol %4) bizim çalışma sonuçlarımıza göre daha yüksek görülmektedir. Aynı çalışmada elde edilen birden fazla ilaca direnç oranları çalışmamıza göre kısmen benzerlik gösterse de özellikle ÇİD-TB oranı %8 ile yüksek görülmektedir (izoniyazid-rifampisin %1.6, izoniyazid-streptomisin %5.6, izoniyazid-streptomisin-rifampisin %3.2, izoniyazid-streptomisin-rifampisin-etambutol %3.2). Gönlüğü ve ark.⁽¹⁴⁾, çalışmamızla aynı bölgede daha önce yaptıkları çalışmada, ÇİD-TB oranını %3.8 bulmuştur. Bu sonuç çalışma sonucumuzla uyumlu görülmektedir. Yine Kurtoğlu ve ark.⁽¹⁵⁾, Konya'da yaptıkları çalışmada, ÇİD-TB oranını %2.9 olarak tespit etmiştir. Bu sonuç da çalışma sonucumuza oldukça yakındır. Aydın ve ark.⁽¹⁸⁾, Karadeniz

Bölgesinde yaptıkları bir çalışmada, yüzesel olarak izoniazid 6.1, rifampisin 0.5, streptomisin 5.2, etambutol 2.4 direnç oranları elde etmiştir. Çalışmamızla hemen hemen aynı dönemde yapılan bu çalışmada elde edilen bu sonuçların çalışma sonuçlarımıza oldukça yakın olduğu görülmüştür. Aydın ve ark.⁽¹⁸⁾ çalışmalarında ÇİD-TB oranını ise %4.8 olarak bildirmiştir.

Ülkemizin değişik bölgelerinde yapılan çalışmaların sonuçlarında bazı farklılıklar oluşabildiğini görmekteyiz. Çalışmamızla karşılaştırdığımız diğer çalışmalarda da aynı yöntemler kullanıldığından oluşan farklılıkların yönetsel olmadığı kanısındayız. Oluşan bu farkların daha çok başvuran hastaların özelliklerinden, tedaviye uyumlarından ve bölgesel farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ama sonuçta, bölgeler arasında homojen bir dağılım olmasa da tüberküloz için ciddi bir direnç sorunu ile karşı karşıya olduğumuzu söyleyebiliriz.

Tüberküloz hastalığında direnç sorunu önümüzdeki dönemler için de ciddi bir risk oluşturmaktadır. Bu durum bir maliyet sorununu da ayrıca karşımıza çıkarmaktadır. Bunun için duyarlı suşların direnç kazanmamaları ve dirençli suşların daha fazla yayılmamaları için doğru ve hızlı tanı, gözetimli tedavi kavramlarının yine gözden geçirilerek, iyice anlaşılması ve ciddiyetle uygulanması zorunludur. Doğru ve hızlı tanı için ülke genelindeki laboratuvarların internal ve external kalite programlarını kullanması ve yenilikleri takip etmesi şarttır. Ülke çapında toplanan verilerden elde edilen bilgiler bütün merkezlerle paylaşılmalı, eksiklikler bildirilmeli, gerekli düzenlemeler yapılmalı ve ülkenin güncel durumu her an ulaşılabilmelidir. Verilerimizin de bu konuda literatüre katkı sağlayacağını düşünülerek bu çalışma hazırlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Sarıbaş Z. Tüberküloz tedavisinde yeni ilaç geliştirme çalışmaları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37:159-63.
2. Albay A. Mikobakteri. In: Başustaoglu AC çeviri ed. Tıbbi Mikrobiyoloji. 6. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2010: 277-81.
3. World Health Organisation. Global tuberculosis control. WHO report 2010.
4. Özkara Ş. Tüberkülozda Güncel Durum. XXXVI Ulusal Hematoloji Kongresi Kitabı, 3-7 Kasım 2010, Antalya: Türkiye. Sayfa 34-9.
5. Özdemir Ö. Tüberkülozda tanı yöntemleri. *Klinik Tıp Bilimleri* 1994;14.
6. Tahaoglu K. Çok ilaca dirençli tüberkülozda tanı ve tedavi esasları. *Ankem Derg* 2001; 15:330-34.
7. Tansel Ö. Klasik antibiyotik duyarlılık test yöntemleri. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Tanı Yöntemleri Kursu Kitabı, 2003, Samsun: Türkiye. Sayfa 347-51.
8. Sağlık Bakanlığı Yayın no:845. Türkiye’de verem savaşı raporu 2011. In: Bozkurt H ed. Ankara: Fersa Ofset, 2011: 67.
9. Euro TB and the National Coordinators for Tuberculosis Surveillance in the WHO European Region. Surveillance of Tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2000, Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice, December, 2002.
10. Törün T. Çok ilaca dirençli tüberküloz. *Klinik Gelişim* 20; 1:43-50.
11. Kiraz N. Anti-tüberküloz ilaçlara direnç mekanizmaları ve yeni ilaçlar. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Tanı Yöntemleri Kursu Kitabı, 2003, Samsun: Türkiye. Sayfa 173-7.
12. Özkara Ş. Tüberkülozda Dirençli Olgu Tedavisi. *J Pediatr Inf* 2011; 5:64-8.
13. Aydın O, Cömert FB, Külah C, Aktaş E, Sümbüloğlu V. Zonguldak ilinde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılığının BACTEC MGIT 960 sistemi ile belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008; 38:61-70.
14. Gönügür U, Bakıcı MZ, Gönügür TE, Hasbek M. Sivas ilinde anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Mikrobiyol Bült* 2007; 41:459-63. PMID:17933259
15. Kurtoğlu MG, Kelsi R, Terzi Y, Baykan M. Investigation of the susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains to major anti-tuberculosis drugs with MGIT 960 system. *Nobel Med* 2011; 7:42-8.
16. Dündar D, Sönmez G, Tamer G. *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Klinik Derg* 2009; 22:52-4.
17. Ekşi F, Zer Y, Karşılığil T, Bayram A, Balcı İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi suşlarının majör anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009; 39:89-93.
18. Aydın F, Kakkıkaya N, Bayramoğlu G ve ark. Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45:36-42. PMID:21341157
19. Zorluer E. Yöremizde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarında direnç profili (Yüksek Lisans tezi). Adana: Çukurova Üniversitesi, 2010.