

# Konya Bölge Tüberküloz Laboratuvarı'nda 2001-2008 Yılları Arasında Soyutlanan Mikobakteri Suşlarının Birinci Seçenek Anti-tüberküloz İlaçlara Direnci †

İnci TUNCER \*, Hatice TÜRK DAĞI\*, Gülkan SOLGUN \*\*, Şerife YÜKSEKKAYA \*\*\*, Oya AKAYA \*\*\*\*, Uğur ARSLAN \*, Duygu FINDIK \*

Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı \*, Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı \*\*, Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı \*\*\*, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı \*\*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Tüberküloz tarih boyunca bilinen en eski hastalıklardan biridir. Son yıllarda ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının etken olduğu enfeksiyonlar önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *M. tuberculosis* kompleks suşlarında izoniyazit, rifampisin, streptomisin ve etambutol direnç oranlarının belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Laboratuvarımıza gönderilen farklı klinik örnekler 2001-2006 yıllarında BACTEC 460 TB kültür sistemine, 2007-2008 yıllarında BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) sistemine ve Löwenstein-Jensen besiyerine ekilmiştir.

**Bulgular:** Çalışma döneminde 1039 *M. tuberculosis* kompleks suşu izole edilmiş ve her hasta için tek bir suş çalışmaya alınmıştır. Soyutlanan suşların 905'ine duyarlılık testi yapılmıştır. *M. tuberculosis* kompleks suşlarının %84.7'si (767/905) dört anti-tüberküloz ilaca da duyarlı bulunurken, %15.2'sinde (138/905) ise en az bir anti-tüberküloz ilaca, %0.5'inde (5/905) ise tüm ilaçlara direnç saptanmıştır. İzoniyazit, rifampisin, streptomisin ve etambutole toplam direnç oranları sırasıyla %11.7, %5.7, %5.2 ve %4.9 olarak belirlenmiştir. Çok ilaca direnç oranı ise %4 (36/905) olarak tespit edilmiştir. Tek ilaç direnç 2006 yılında %25.6 iken, 2007 yılında %6.7'ye düşmüştür. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çok ilaca direnç oranı 2006 yılında %4.3 iken, 2007 yılında %2.2'ye düşmüştür. Bu azalma ise istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Sonuç:** Bulgularımız Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı raporlarında belirtilen Türkiye ortalamaları ile benzerdir. Bu çalışmanın sonuçları, bölgenin direnç durumunu yansıtmayı yanında daha kapsamlı incelemeler için başlangıç ve yol gösterici olması açısından önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** *Mycobacterium tuberculosis*, ilaç direnci, birincil anti-tüberküloz ilaçlar

## SUMMARY

**Resistance to Primary Antituberculosis Drugs in Mycobacteria Strains Isolated During 2001-2008 in Konya Regional Tuberculosis Laboratory**

**Objective:** Tuberculosis is one of the oldest diseases known throughout history. Infections caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains represent a serious public health problem in recent years. The aim of this study was to investigate isoniazid, rifampicin, streptomycin and ethambutol resistance rates of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains isolated from various clinical specimens.

**Materials and Methods:** Clinical specimens were inoculated in BACTEC™ 460TB System and Löwenstein-Jensen media between 2001-2006 and in BACTEC MGIT 960 System (Becton Dickinson, USA) and also Löwenstein-Jensen media between 2007-2008.

**Results:** A total of 1039 *M. tuberculosis* complex strains were isolated. Single isolate of each patient were enrolled in the study. Susceptibility testing was performed for 905 *M. tuberculosis* isolates. Among all isolates, 84.7% (767/905) were susceptible to all of the agents tested, 15.2% (138/905) were resistant to at least one of the four agents and 0.5% (5/905) were resistant to all of them. Total rates of resistance to isoniazid, rifampicin, streptomycin, and ethambutol were determined as 11.7%, 5.7%, 5.2% and 4.9%, respectively. Multidrug resistance was determined as 4% (36/905).

**Conclusion:** The resistance rates of *M. tuberculosis* complex strains to the primary antituberculosis drugs were in concordance with the average rates of resistance reported by the Department of Tuberculosis Control, Turkish Ministry of Health. This study carries importance by reflecting the drug resistance patterns of *M. tuberculosis* complex in our region and also should be considered as an initial study for the organisation of further more comprehensive surveys.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, drug resistance, primary antituberculosis drugs

**Alındığı tarih:** 09.02.2011

**Kabul tarihi:** 27.12.2011

**Yazışma adresi:** Hatice Türk Dağı, Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

**e-posta:** haticeturkdagi@yahoo.com

†Bu çalışma "20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases" Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur (10-13 Nisan 2010, Viyana-Avusturya)

## GİRİŞ

Tüberküloz tarih boyunca bilinen en eski hastalıklardan biridir ve küresel bir epidemi olarak varlığını sürdürmektedir <sup>(1)</sup>. Dünya Sağlık Örgütü 2005 yılında tahminen 8.8 milyon yeni tüberküloz olgusu ve toplam 1.6 milyon kişinin tüberkülozdan öldüğünü, 2009 yılında ise 9.4 milyon yeni tüberküloz olgusu ve toplam 1.7 milyon kişinin bu hastalıktan öldüğünü bildirmektedir <sup>(2,3)</sup>. Sağlık Bakanlığı'na bağlı Verem Savaş Daire Başkanlığı'nın verilerine göre ülkemizde 2005 yılında 18 753, 2008 yılında ise 16 760 yeni olgu saptanmıştır. Türkiye'nin tüberküloz insidans hızı yıllara göre azalmakta olup, 2002 yılında yüz binde 40 iken, 2008 yılında yüz binde 30 olmuştur <sup>(4)</sup>.

Tüberküloz olgularının seyri anti-tüberküloz ilaçların bulunmasıyla değişmiş; ilk ilaç tedavisine 1944 yılında streptomisin (SM) ve para-aminosalisilik asitin (PAS) keşfi ile başlamıştır. İzonyazidin (INH) 1952'de tedavi kombinasyonuna eklenmesi ile büyük başarı sağlanmış; 1960 yılında etambutolün (EMB) PAS'ın yerine kullanılmaya başlanmasıyla daha önce 18-24 ay olan tedavi süresi 18 aya indirilmiştir. Rifampisin (RIF) 1970 yılında tedavi kombinasyonunda kullanılması ile bu süre dokuz aya, son olarak pirazinamidin (PZA) 1980 yılında anti-tüberküloz tedavisinde kullanılması ile altı aya kadar gerilemiştir <sup>(5)</sup>. Etkili ilaç tedavisinin 50 yıldan uzun süredir bilinmesine rağmen, her 15 saniyede bir kişi hastalıktan ölmekte ve tedavi almayan her hasta yılda 10-15 kişiyi infekte etmektedir <sup>(6)</sup>.

Son yıllarda tüberkülozdaki yeni tehlike, çok ilaca dirençli (ÇİD) *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının artmasıdır. Bu suşlar en azından en önemli anti-tüberküloz ilaçlar olan RIF ve INH'e dirençlidir. Bu ikisine ek olarak diğer anti-tüberküloz ilaçlara da dirençli olabilirler. Bu durum, hastalığın kontrol altına alınması için tüberküloz olgularının vakit geçirilmeden tanımlanması ve tedaviye mümkün olduğu kadar çabuk başlanması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. ÇİD suşlarla infekte hastaların bakımı ve tedavisinin oldukça güç ve pahalı olmasının yanı sıra mortalitenin %40-60 arasında olduğu kaydedilmektedir <sup>(7)</sup>.

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılık coğrafi bölgeler arasın-

da farklılık göstermektedir. Bu çalışmada laboratuvarımızda izole edilen *M. tuberculosis* kompleks (MTK) suşlarının SM, INH, RIF ve EMB'e karşı direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, Ocak 2001-Aralık 2008 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Bölge Tüberküloz Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen MTK suşlarının birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılıkları retrospektif olarak incelendi.

Gönderilen örneklerden steril vücut sıvıları pH'ı ayarlanarak; diğer örnekler N-asetil-L-sistein (NALC)-sodyum hidroksit (NaOH) yöntemi ile homojenizasyon ve dekontaminasyon sonrası pH'ı ayarlanıp 3000xg'de 20 dakika soğutmalı santrifüjde yoğunlaştırıldıktan sonra üretici firmanın önerileri doğrultusunda 2001-2006 yıllarında BACTEC 460 TB kültür sistemine, 2007-2008 yıllarında BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) sistemine ve Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerine ekildi. MTK ve tüberküloz dışı mikobakterilerin (MOTT) ayırımında p-nitro- $\alpha$ -asetilamino- $\beta$ -hidroksi-propiofen (NAP) ve para-nitro-benzoik asit (p-NBA) testleri uygulandı.

Soyutlanan suşların dört birinci seçenek anti-tüberküloz ilaca (INH, SM, RF, EMB) karşı dirençleri aynı sistemlerle belirlendi. BACTEC 460TB sisteminde ilaçların son konsantrasyonları; INH için 0.1 $\mu$ g/ml, RF için 2 $\mu$ g/ml, EMB için 2.5 $\mu$ g/ml ve SM için 2 $\mu$ g/ml olarak ayarlandı. MGIT 960 sisteminde ilaçların son konsantrasyonları; INH için 0.1 $\mu$ g/ml, RF için 1 $\mu$ g/ml, EMB için 5 $\mu$ g/ml ve SM için 1 $\mu$ g/ml olacak şekilde hazırlandı. Kalite kontrol için *M. tuberculosis* ATCC 27294 suşu kullanıldı.

## BULGULAR

Sekiz yıllık sürede laboratuvarımıza gönderilen farklı klinik örneklerden 1039'unda MTK izole edilmiştir. Her hasta için tek bir suş çalışmaya alınmış ve soyutlanan suşların 905'ine dört anti-tüberküloz ilaç için duyarlılık testi yapılmıştır. MTK suşlarının %84.7'si (767/905) dört anti-tüberküloz ilaca da duyarlı bulunurken, %15.2'sinde (138/905) ise en az bir anti-tüberküloz ilaca, %0.5'inde (5/905) tüm ilaç-

**Tablo 1. Kültür pozitif örneklerden izole edilen, antibiyotik duyarlılık testi çalışılan, dört ilaca duyarlı ve en az bir ilaca dirençli suşların yıllara göre dağılımı.**

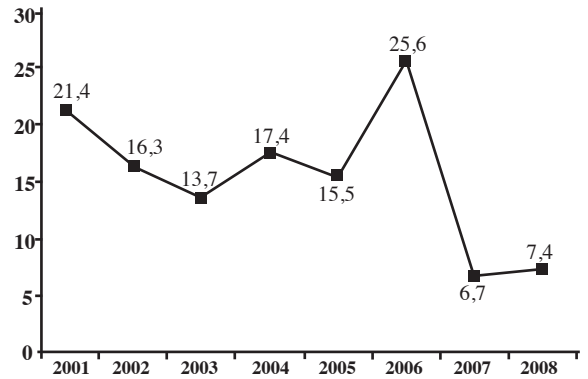
Yıllar	Kültürde pozitif suş sayısı	Duyarlılık testi yapılan suş sayısı	İlaçlara duyarlı suş sayısı	An az bir ilaca dirençli suş sayısı
2001	66	56	44	12
2002	98	86	72	14
2003	105	95	82	13
2004	103	92	76	16
2005	204	142	120	22
2006	178	164	122	42
2007	139	134	125	9
2008	146	136	126	10
Toplam	1039	905	767	138

**Tablo 2. Anti-tüberküloz ilaçlara dirençli bulunan MTC suşlarının dağılımı ve direnç oranları.**

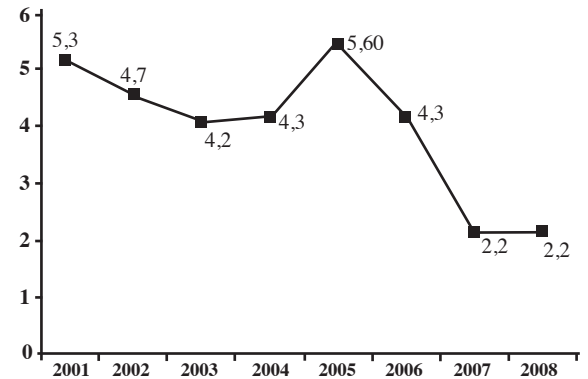
İlaçlar	Dirençli mikroorganizma sayısı	%
INH	40	4.4
SM	12	1.3
RF	5	0.6
EMB	4	0.4
INH+RF	15	1.7
INH+EMB	15	1.7
RF+EMB	10	1.1
INH+SM	7	0.8
RF+SM	1	0.1
INH+RF+SM	14	1.5
INH+SM+EMB	8	0.9
INH+RF+EMB	2	0.2
INH+RF+SM+EMB	5	0.6

lara direnç saptanmıştır. Kültür pozitif örneklerden izole edilen, antibiyotik duyarlılık testi çalışılan, dört ilaca duyarlı ve en az bir ilaca dirençli suşların yıllara göre dağılımı Tablo 1’de görülmektedir.

En yüksek direnç oranı %11.7 ile izoniyazide karşı gözlenmiş olup, bunu %5.7 ile rifampisin, %5.2 ile streptomisin ve %4.9 ile etambutol izlemiştir. İzoniyazide ve rifampisine dirençli suş (ÇİD) oranı ise %4 (36/905) olarak belirlenmiştir. Anti-tüberküloz ilaçlara dirençli bulunan MTK suşlarının dağılımı ve direnç oranları Tablo 2’de görülmektedir. Antibiyotik duyarlılık testi çalışılan ve en az bir ilaca dirençli suşların yıllık oranlarının dağılımı Şekil 1’de, ÇİD saptanan suşların yıllık oranlarının dağılımı ise Şekil 2’de görülmektedir. 2006 yılında %25.6 olan tek ilaç direnç 2007 yılında %6.7’ye düşmüştür. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.0001). 2006 yılında %4.3 olan ÇİD oranı 2007 yılında %2.2’ye düşmüştür. Bu azalma ise istatistiksel olarak anlamlı değildir.



**Şekil 1. Antibiyotik duyarlılık testi çalışılan ve en az bir ilaca dirençli suşların yıllık oranlarının dağılımı.**



**Şekil 2. Çoklu ilaç direnci saptanan suşların yıllık oranlarının dağılımı.**

## TARTIŞMA

Günümüzde dirençli izolatların yaygınlaşması nedeni ile tüberküloz tedavisi ve kontrolünde sorunlar yaşanmaktadır. Tüberkülozda ilaç direncinin nedeni, nokta mutasyonlar sonucu kromozomal DNA’nın değişikli-

ğe uğraması olup, bu olasılık  $10^{-5}$ - $10^{-8}$  arasında değişmektedir<sup>(8)</sup>. *M. tuberculosis*'de direnç mikroorganizmalar arasında aktarılamadığı için, direncin yayılması ancak dirençli izolatlarla infekte kişiler aracılığı ile olmaktadır. *M. tuberculosis*'de anti-tüberküloz ilaçlara karşı direnç, tedavide ve tüberküloz kontrol programında yapılan hatalara bağlıdır. HIV ile infekte kişiler de tüberkülozun yayılımında ve direnç gelişiminde önemli rol oynamaktadır<sup>(9)</sup>.

Türkiye Verem Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2010 raporunda duyarlılık testi çalışılan tüm hastalarda 2008 yılında suşların %80.9'u dört anti-tüberküloz ilaca da duyarlı bulunurken, %19.1'inde ise en az bir anti-tüberküloz ilaca direnç saptanmıştır. İzonyazid direnci %13.8, rifampisin, etambutol ve streptomisin direnci sırasıyla %6.6, %4.3 ve %7.5 olarak bildirilmiştir<sup>(4)</sup>.

Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada primer anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılığı %71, bir veya daha fazla ilaca direnci %29 olarak belirlenmiştir<sup>(10)</sup>. Kocaeli'nde yapılan bir çalışmada MTK izolatlarının 2007'de %62'si, 2008'de %72'si tüm primer ilaçlara duyarlı bulunmuştur. Tek ilaca direnç oranı her iki yılda da %21 olarak belirlenmiştir<sup>(11)</sup>.

Gaziantep'te yapılan bir çalışmada MTK olarak izole edilen suşların %73.3'ü test edilen dört ilaca duyarlı bulunurken, %26.7 suşta bir veya daha fazla ilaca direnç gözlenmiştir. Direnç saptanan suşlardan %19'unda tek ilaç direnci, %6.9'unda iki ilaç direnci, %0.8'inde ise test edilen dört ilaca da direnç tespit edilmiştir<sup>(7)</sup>. Aydın ve ark.<sup>(12)</sup> *M. tuberculosis* suşlarının %69.6'sını primer anti-tüberküloz ilaçların tümüne duyarlı, %30.4'ünü en az bir ilaca ve %3.2'sini ilaçların tümüne dirençli bulmuştur.

Çalışmamızda 2001-2008 yıllarında izole edilen MTK suşlarının %84.7'i dört anti-tüberküloz ilaca da duyarlı bulunurken, %15.2'sinde en az bir anti-tüberküloz ilaca, %0.5'inde dört ilaca da direnç saptanmıştır. Tek ilaca direnç oranı 2001 yılında %21.4, 2002 yılında %16.3, 2003 yılında %13.7, 2004 yılında %17.4, 2005 yılında %15.5, 2006 yılında %25.6, 2007 yılında %6.7 ve 2008 yılında %7.4 olarak tespit edilmiştir. 2007 yılındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.0001$ ). Bu düşüşün nedeninin 2001-2006 yıllarında kullanılan BACTEC 460

TB kültür sisteminden 2007 yılında BACTEC MGIT 960 sistemine geçilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

ÇİD olarak tanımlanan suşların ortaya çıkması, tüberküloz tedavisinde karşılaşılan en önemli sorundur. Dünya Sağlık Örgütü 2008 yılında 440 000 yeni ÇİD tüberküloz olgusu olduğunu ve 150 000 kişinin ÇİD tüberkülozdan öldüğünü, 2009 yılında da yeni tüberküloz olgularının %3.3'nün ÇİD tüberküloz ile infekte olduğunu tahmin etmektedir<sup>(3)</sup>.

Karadağ ve ark.<sup>(13)</sup> yaptıkları çalışmada ÇİD'i %4 oranında saptamıştır. Kocaeli'nde yapılan bir çalışmada ÇİD oranı 2007'de %5, 2008'de %4 olarak belirlenmiş, 2007 ve 2008 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır<sup>(11)</sup>. Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapılan iki çalışmada ÇİD oranları %8 ve %9.7 olarak saptanmıştır<sup>(10-14)</sup>. Verem Savaş Daire Başkanlığı'nın 2010 raporunda ÇİD oranı %5.3 olarak belirlenmiştir<sup>(4)</sup>. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Referans ve Araştırma Laboratuvarı'nda yapılan çalışmada İç Anadolu bölgesinde ÇİD oranı %10.4 olarak belirtilmiştir<sup>(15)</sup>.

Çalışmamızda ÇİD oranı 2001 yılında %5.3, 2002 yılında %4.7, 2003 yılında %4.2, 2004 yılında %4.3, 2005 yılında %5.6, 2006 yılında %4.3, 2007 yılında %2.2, 2008 yılında %2.2 ve 8 yılda ortalama %4 olarak belirlenmiştir. 2006-2007 yılları arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ÇİD oranları incelenen çalışmalarda farklılık göstermektedir, bunun nedeni sosyoekonomik ve bölgesel farklılıklar olabilir.

Çalışmamızda en yüksek direnç oranı %11.7 ile izonyazide karşı gözlenmiş olup, bunu %5.7 ile rifampisin, %5.2 ile streptomisin ve %4.9 ile etambutol izlemiştir. Tekli ilaç direnci olarak en fazla INH direnci gözlenmiş olması, bu ilacın tedavide olduğu kadar profilaksiste de tercih edilen bir ilaç olmasına bağlanabilir. Türkiye'nin diğer bölgelerinde son yıllarda yapılan çalışmalarda da tek başına INH, RIF, SM ve ETM için direnç oranları %2-24, %0-11, %0-13, %0-10 oranları arasında bildirilmektedir<sup>(7,11-22)</sup>.

Çalışmamızda primer ve sekonder direnç oranları verilememiştir çünkü laboratuvarımız bölge labora-

tuvarıdır ve çok çeşitli hastane ve verem savaş dispanserlerinden hasta örneği gelmektedir. Bu nedenle hastaların dosyalarına ulaşılamamış ve taranamamıştır. Fakat çalışmanın sonuçları, bölgenin direnç durumunu yansıtması, daha kapsamlı incelemeler için başlangıç ve yol gösterici olması açısından önemlidir.

Dirençli suşların ortaya çıkmasının en önemli nedeni hastaların tedaviye uyumsuzluğu ve yanlış uygulanan tedavi rejimleridir. Laboratuvara zamanında ve uygun örnek gönderilmesi ve duyarlılık sonuçlarına göre tedavi protokollerinin belirlenmesinin, hastalar ve dirençli suşlarla infekte olabilecek sağlıklı kişiler için yararlı olacağını düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. **Sürücüoğlu S.** Tüberküloz ile savaşta yeni ilaçlara, aşılarla umutla bakabilir miyiz? *ANKEM Derg* 2008; 22(Ek 2):E86-92.
2. WHO Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2007. Geneva: World Health Organization, 2007. [WHO/HTM/TB/2007.376]
3. WHO Global tuberculosis control: WHO Report 2010. Geneva: World Health Organization, 2010. [WHO/HTM/TB/2010.7]
4. **Bozkurt H, Türkkamı MH, Musaonbaşıoğlu S ve ark.** Türkiye'de Verem Savaşı 2010 Raporu. Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı Ankara 2010.
5. **Silva PA, Aínsa JA.** Drugs and drug interactions. Palomino JC, Leão SC, Ritacco V eds. Tuberculosis 2007. From Basic Science to Patient Care. 1st ed. USA: Amedeo-Bourcillier Kamps Publisher, 2007:593-633.
6. **Montoro E, Rodriguez R.** Global epidemiology of tuberculosis. Palomino JC, Leão SC, Ritacco V eds. Tuberculosis 2007. From Basic Science to Patient Care. 1st ed. USA: Amedeo-Bourcillier Kamps Publisher, 2007:263-82.
7. **Ekşi F, Zer Y, Karşigil T, Bayram A, Balcı İ.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının major anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009; 39:89-93.
8. **Jain A, Dixit P.** Multidrug-resistant to extensively drug resistant tuberculosis: what is next? *J Biosci* 2008; 33:605-16.
9. **Durmaz R.** *Mycobacterium tuberculosis*'de direnç sorunu. *ANKEM Derg* 2005; 19:107-10.
10. **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; 36:31-4.
11. **Dündar D, Sönmez Taner GG.** *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Klinik Derg* 2009; 22:52-4.
12. **Aydın O, Beğendik Cömert F, 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.
13. **Karadağ A, Tokaç M, Güvenli A, Sünbül M, Günaydın M, Saniç A.** Klinik örneklerden izole edilen tüberküloz basili kompleksinin majör anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. *ANKEM Derg* 2004; 18:189-92.
14. **Zer Y, Çiçek H, Mehli M, Bayıl S, Balcı İ.** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2004-2006 yılları arasında tüberküloz hastalarından soyutlanan mikobakterilerin anti-tüberküloz ilaç direnci. *Klinik Derg* 2007; 20:20-2.
15. **Uçar E, Kılıç A, Ceyhan İ ve ark.** Ülkemizin yedi farklı bölgesinden 2003-2006 yılları arasında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının majör anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Mikrobiyol Bult* 2010; 44:11-9.
16. **Şenol G, Kömürçüoğlu B, Kömürçüoğlu A.** *Mycobacterium tuberculosis* kökenlerinin anti-tüberküloz ilaçlara direnç durumu. *İnfek Derg* 2004; 18:441-5.
17. **Şenol G, Coşkun M, Biçmen C, Erer OF.** Aktif akciğer tüberkülozlu hastalardan izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kökenlerinin ilaç direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 2006; 19:71-4.
18. **Esen N, Gündüz AT.** Dokuz Eylül Üniversitesi'nde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarında ilaç direnci (2000-2002). *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33:337-42.
19. **Orhan G, Zer Y, Balcı İ, Bayram A, Korkmaz G.** Mikobakteriyoloji laboratuvarında incelenen örneklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002; 32:225-9.
20. **Yaylı G, Sözen H, Ağalar C.** Isparta yöresinden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33:24-30.
21. **Gönlügür U, Bakıcı MZ, Gönlügür TE, Hasbek M.** Sivas ilinde antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Mikrobiyol Bult* 2007; 41:459-63.
22. **Aydın F, Kahlıkaya N, Bayramoğlu G ve ark.** Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *Mikrobiyol Bult* 2011; 45:36-42.