

Mikobakteriler ve Çevre Koşullarına Dayanıklılıkları

Dr. Belma DURUPINAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı SAMSUN

- ✓ Mikobakteriler çomak şeklinde, aerob, spor oluşturmeyen bakterilerdir. Kolay boyanmalarına karşın, bir kez boyandıktan sonra asit veya alkol ile dekolarizasyona dirençlidirler ve bu nedenle asit-fast basil olarak isimlendirilirler. *M. tuberculosis*, tüberküloz etkeni olup, insan için önemli bir patojendir. *M. avium intracellulare* (*M. avium* complex) ve diğer atipik mikobakteriler sıklıkla AIDS hastaları ve diğer immun sistemi baskılanmış kişileri infekte eder ve normal immun sistemi olan hastalarda bazan hastalığa neden olur. Mikobakteriler zorunlu aerob olup, üreme dereceleri bir çok bakteriden daha yavaştır. Mikobakteriler fiziksel ve kimyasal ajanlara veya antibakteriyel ajanlara da diğer bakterilerden daha dirençlidirler.

Anahtar Kelimeler: Mikobakteriler, morfoloji, tanımlama, patojenite.

Mycobacteria and Their Endurance to Environmental Factors

- ✓ The mycobacteria are rod-shaped, aerobic bacteria that do not form spores. Although they do not stain readily, once stained they resist decolorization by acid or alcohol and are therefore called acid-fast bacilli. *M. tuberculosis* causes tuberculosis and is a very important pathogen of humans. *M. avium-intracellulare* (*M. avium* complex) and other atypical mycobacteria frequently infect patients with AIDS, are opportunistic pathogens in other immunocompromised persons, and occasionally cause disease in patients with normal immune systems. Mycobacteria are obligate aerobes and growth rate is much slower than that of most bacteria. Mycobacteria tend to be more resistant to physical and chemical agents or antibacterial agents than other bacteria.

Key Words: Mycobacteria, morphology, identification, pathogenicity.

Mycobacterium, Mycobacteriaceae ailesinde yer alan tek cinstir. Bu cinsin temel özelliği, yavaş üremeleri, aside dirençli (acid-fast) olmaları ve hücre duvarlarında bol miktarda lipid içermeleridir. Genellikle, hücre içi yerleşim gösterir, hücrel immun cevap ve geç tip hipersensivite reaksiyonu sonucu granülomatöz tipte infeksiyona neden olurlar. Mycobacterium cinsi, bir kısmı saprofit, bir kısmı zorunlu parazit olan 50 civarında türü içerir. *M. leprae* ilk çağlardan beri bilinen lepra, *M. tuberculosis* ise, tüberküloz hastalığının etkenidir. Klinik açıdan bakıldığında hastalık yapma potansiyeli ve halk sağlığı açısından *M. tuberculosis*, en nemli türdür. Ancak, son yıllarda laboratuvar tanı

yöntemlerinin gelişmesi ve özellikle immun sistemi baskılanmış kişilerde sıklıkla hastalık etkeni olmaları nedeniyle, *M. tuberculosis* dışındaki diğer Mycobacterium' lara olan ilgi artmıştır. Bu bakteriler, *M. leprae* ve *M. tuberculosis*'den farklı olarak daha çok yüzeysel bölgelere yerleşmekte ve iç organlara yayılarak dissemine infeksiyonlara eden olmaktadır^(1,2).

Bakteriyolojik özellikleri ve DNA benzerlikleri yönünden birbirleriyle yakın ilişkili olan türler, aynı grupta toplanarak, kompleks olarak isimlendirilmiştir. (*M. tuberculosis* kompleksi, *M. avium* kompleksi gibi). Örneğin, *M. tuberculosis* kompleksi; *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. ulcerans* ve *bacille Cal-*

mette-Guerin (BCG)'yi içerir. *M.tuberculosis* kompleksi dışındakiler ise, psedotürberküloz basili, atipik mikobakteriler, nontürberküloz mikobakteriler (NTM), tüberküloz basili dışındaki mikobakteriler (Mycobacteria other than tubercle bacilli = MOTT) gibi isimler alırlar. MOTT en çok kabul gören isimlendirmedir(2,3).

M.tuberculosis kompleksi dışındaki mikobakteriler, 1950'lerde, Runyon tarafın-

dan üreme hızları, koloni morfolojileri ve pigment oluşturma özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 1). Son olarak, *M.tuberculosis* dışındaki Mycobacterium'lar için Woods ve Washington tarafından önerilen sınıflama Tablo 2 ve 3'de verilmiştir (3).

Mikobakterilerin Özellikleri

Günümüzde insanlarda görülen tüberkülozun esas nedeni, *M.tuberculosis*'dir. M.

Tablo-1: Runyon Sınıflaması

Grup Adı	Piment	Koloni Morfolojisi	Üreme Hızı
I. Fotokromojen	Karanlıkta renksiz, ışıkta pigmentli*	Genellikle R	Yavaş
II. Skotokromojen	Karanlıkta ve ışıkta pigmentli*	S / R	Yavaş
III. Non-kromojen	Karanlıkta ve ışıkta pigmentsiz	S / R	Yavaş
IV. Hızlı üreyenler	Pigmentli veya pigmentsiz	Genellikle S	Hızlı

*Sarı-portakal renkli

Tablo-2: *M.tuberculosis* Dışındaki Mycobacterium'lar I (Woods, Wasphington)

Grup	Cinsi
İnsanda patojen olan	<i>M.lepra</i>
İnsanda potansiyel patojen olanlar	<i>M.avium-intracellulare</i> , <i>M.kansasii</i> <i>M.fortuitum-chelonae</i> kompleksi <i>M.scrofulaceum</i> , <i>M.xenopi</i> , <i>M.szulga</i> <i>M.malmoense</i> , <i>M.simiae</i> , <i>M.marinum</i> <i>M.ulcerans</i> , <i>M.haemophilum</i>

Tablo-3: *M.tuberculosis* Dışındaki *Mycobacterium*'lar II

Grup	Cinsi
Yavaş üreyenler	<i>M.gordonae</i> , <i>M.asiaticum</i> , <i>M.gastri</i> <i>M.terrae-triviale</i> kompleksi <i>M.onchromogenicum</i> , <i>M.paratuberculosis</i>
Hızlı üreyenler	<i>M.thermoresistibile</i> , <i>M.smegmatis</i> <i>M.parafortuitum</i> kompleksi, <i>M.vaccae</i> <i>M.phlei</i>
Orta hızla üreyenler	<i>M.flavescens</i>

bovis ve *M. africanum*'un etken olduğu olgu sayısı çok azdır. Bu nedenle, tüberküloz basili terimi, *M.tuberculosis* ile eş anlamlı olarak kullanılır. *M.tuberculosis bovis* (insan ve sığır tipi tüberküloz basilleri) şeklinde de tanımlanabilir. Bu iki türü, geleneksel biokimyasal testlerle, özellikle niacin ve nitrat testleriyle ayırdetmek olanaklıdır. *M.africanum*, *M.tuberculosis* ve *M.bovis*'den kesin sınırlarla ayırdedilemediğinden, *M.tuberculosis*'in bir varyantı olarak düşünülür. *M.microti* ise, insanlar için patojen değildir^(2,4).

M.tuberculosis, *M.bovis* ve *M.africanum* ufak farklar dışında birbirlerine benzer görünümündedirler. 0.2-0.5 µm eninde, 1-4 µm boyunda basillerdir. Tek tek, küçük zincirler veya demetler halinde bulunurlar. Kültürden hazırlanan preparatlarda kokoid veya flamantöz formlarda görülebilir. Hareketsiz, sporsuz, kapsülsüzdür.

Mikobakteriler, diğer bakterilere benzemeyen farklı bir hücre duvarı yapısına sahiptirler. Mikobakteri hücre duvarı, lipitten zengin olup, diğer bakterilerin hücre duvarı ile karşılaştırıldığında, daha kalın ve lipofilik özellik gösteren tek örnektir⁽⁵⁾.

Hücre duvarının bu özelliği, mikobakterilere özgü bazı temel özelliklerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bunlar; aside dayanıklılık, gram ve diğer bakteriyolojik boyalar ile boyanmama ve hücrelerin bir araya toplanma özelliği, konak hücre tarafından salınan litik enzimlere ve bakterisidal ilaçlara direnç ve muhtemelen bazı besinlerin, hatta antibiyotiklerin hücre içine girişinin engellenmesi şeklinde özetlenebilir.

Mikobakteriler, hücre duvarlarının yüksek lipit içeriği nedeni ile, adi laboratuvar boyaları ile boyanmaz. Boyanın bakteri içine penetre olabilmesi için, boyaların suda erir bir organik madde içinde eritilmesi ve boyama işlemi sırasında ısıtılmaları gerekir. Bakteri aromatik metan halkası içeren boyalar (arilmetan, fuksin) veya florokrom teknikler (rodamin, oramin) ile boyanabilir. Pratikte yaygın olarak kullanılan yöntem, Ziehl-Neelsen'dir. Ziehl-Neelsen yönteminde kullanılan boya, bazik fuksinin fenol içindeki eriyiği olan, karbol-fuksin'dir. Fuksin, hücre duvarında bulunan mikolik asit ile birleşerek, mikolat-fuksin kompleksini oluşturur. Bakteri,

asit ve alkol ile yapılan dekolaryasyona rağmen boyayı geri vermez. Bu edenle asit ve alkole dirençli basil (AARB) veya kısaltılmış şekliyle, aside dirençli basil (ARB) olarak adlandırılır. Aside dirençliliğin, mikobakterilere özgül kalın hücre duvarında bulunan lipidlerin (peptidoglikan ve arabinomannan) oluşturduğu ağ tabakası ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu yöntem ile bakteri parlak kırmızı renkte boyanır. Balgam ve benzeri örneklerden hazırlanan preperatlarda irregüler olarak boyanabilirler. Bunun nedeni, yapılarında vakuol, polimetafosfat ve glikojen granülleri içermeleridir^(2,3,6).

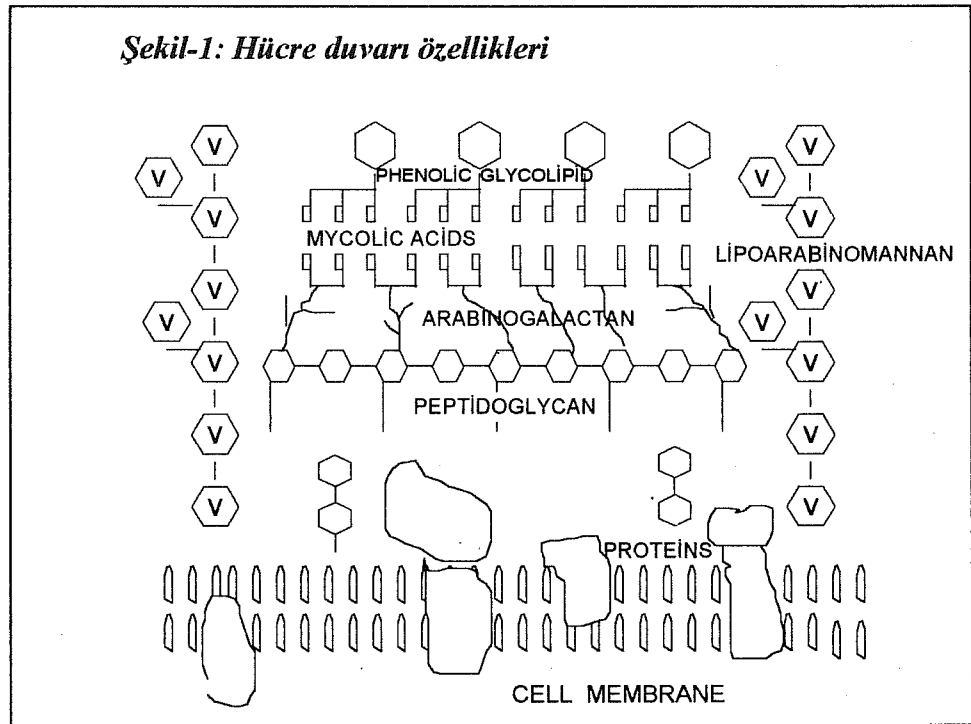
Mikobakterilerin boyanmasında auramin O veya auramin-rodamin boyalarının kullanıldığı florokrom yönteminden de yararlanır. Görülmenin kolay ve çabuk olması, gözün daha az yorulması ve daha duyarlı olması bir avantajdır⁽⁷⁾. Florokrom boyama için, preperat 65-75°C arasında ısıtılarak tesbit edilir, üzerine auramin-rodamin boya çözeltisi dökülerek 15-20 dakika

beklenir, su ile yıkanır. Üzerine potasyum permanganat çözeltisi dökülerek 2-4 dakika beklenir ve boyama işlemi tamamlanır. aside dirençli bakteriler siyah zeminde parlak sarı renkli olarak 25X objektifle kolayca görülürler. Çabuk üreyen grupta yer alan mikobakteriler bu yöntemle boyandıklarında olumsuz sonuç verebilirler. Şüpheli durumlarda preperata pozitif ve negatif kontrol suşları konarak, boyama tekrarlanmalıdır⁽⁷⁻⁹⁾.

Mikobakterilerin Hücre ve Kimyasal Yapıları

Mikobakterilerin hücre yapısı temelde diğer bakteriler gibidir. Önemli ayrımlar, hücre duvarının yapısı ile, kimyasal yapısındadır. Hücre duvarının ana iskeleti, peptidoglikan ve arabinogalaktan moleküllerinin fosfodiester bağlarıyla bağlanmasından oluşur. Duvar yapısında ayrıca, lipoarabinomannan ve fenolik glikolipidler yer alır. Arabinogalaktan ve glikolipid molekülleri arasında ise, mikolik asitler yer alır. Mikolik asitler, uzun zincirli sature

Şekil-1: Hücre duvarı özellikleri



yağ asitleri olup, duvar yapısının önemli bir bölümünü oluştururlar. Hücre duvarının kalınlığından ve büyük oranda da asitlere dineçli oluşundan sorumludurlar. Şekil 1'de mikobakterilerin hücre yapıları şematik olarak gösterilmiştir. Mikolik asitler, trehalose gibi şekerlerle bağlanarak kord faktör oluşturabilirler. Kord faktörü, mikobakteriler dışında nokardia ve korinebakterilerde de bulunur. En dış tabaka bir grup heterojen peptidoglikolipitler veya fenolikglikolipitlerden oluşmuştur. Bunlar sıklıkla ağ şeklinde lifsel yapı gösterirler. Hücre duvarında bulunan ve hücre duvar ağırlığının %60'ını oluşturan lipitlerin çoğu, uzun zincirli yağ asitlerinden kaynaklanan, tüberkülostearik asit, mycosero-sic ve mikolik asitleri içerirler⁽²⁻⁴⁾.

Mikobakterilerin genel olarak kimyasal yapısında da diğer bakterilere göre farklılıklar vardır. Bu değişiklik kimyasal maddelerin miktarlarındadır. Kimyasal yapılarını proteinler ve polisakkaritler (peptidoglikan ve arabinogalaktan gibi) ile lipitler oluşturur. Lipitler, hücre kuru ağırlığının %60 gibi önemli bir kısmını oluşturur. Bunlar arasında, mikolik asitler, fenolikglikolipitler, fosfatit ve sülfatitler, peptidoglikolipitler (wax D), balmumu maddeleri ve kord faktörü bulunmaktadır^(2,4).

Mikobakteriyel Antijenler

Mikobakterilerin, fiziksel kimyasal ve forksiyonel özelliklerine göre farklılıklar gösteren çok sayıda antijenleri mevcuttur. Mikobakteriyel antijenler, pek çok lipid, protein ve poliksakkaritten oluşur. Antijenlerin sayısı yaklaşık 90'dır. Mikobakteriyel antijenler, sitoplazmada (solubl) ve hücre duvarında lipitlere bağlı (insolubl) olarak bulunurlar^(3,10).

Mikobakteriyel antijenlerin bazıları immun sistemi baskılayıcı işlev görürken,

diğerleri granülom oluşumuna yol açma, makrofajları aktive etme, konakçı toksisitesi oluşturma ve adjuvan aktivite gösterme gibi işlevlerde bulunmaktadırlar^(7,10).

Son yıllarda, immunolojik tanımayı sağlayan hücrelerle, miobakteriyel genlerin klonlanması gibi tekniklerin geliştirilmesi, antijenlerin saflaştırılması çalışmalarına büyük katkı sağlamış ve mikobakteriler ile ilgili antijen ve antikörlerin ayırımı daha kolaylaşmıştır. Bu konudaki çalışmalar, tüberküloz patogenezinin daha iyi anlaşılması yanısıra, tüberküloz tanısında daha duyarlı yöntemlerin geliştirilmesine ve tüberküloza karşı çok daha güçlü aşuların bulunmasına yardımcı olacaktır.

Mikobakteriyel Proteinler

Antijenik özellik gösteren protein ve peptidler, hücre duvarı ve sitoplazmada bulunurlar. Hücre kuru ağırlığının yaklaşık %50'sini oluştururlar. Proteinler, tüberkülin tipi aşırı duyarlılık tepkimelerinden sorumludurlar. Balmumları, adjuvan özellikleri ile bu etkiyi artırır. Peptidler ise, hapten gibi davranabilir ve geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkarabilirler. Ribozomal proteinler de benzer etkiyi oluşturabilirler. Bazı peptid ürünlerinin antijenik özellik gösteren parçaları, polisakkarit, protein/peptid bileşiklerinin içinde bulunurlar^(4,10).

Old tüberkülin (OT): Tüberkülin testinde kullanılan temel maddedir.

Pürifiye protein deriveleri (PPD): OT'un pürifikasyonu ile elde edilir. WHO tarafından tüberkülin deri testinde kullanımı kabul edilen test maddesidir.

Atijen 5, antijen 6, antijen 60: Pürifiye sitoplazmik proteinlerdir. Bakteriye karşı oluşan hümmoral immun cevabı göstermek amacıyla kullanımları umut vaat etmektedir. PPD'den daha özgüldürler.

Antijen 85 kompleksi: Salgısal bir proteindir. İnfeksiyon sonrası immun yanıtta rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca tanısal amaçla ELISA testleri de kullanılmaktadır.

65 kDa Protein: Bir ısı proteinidir. Değişik mikobakteri türlerinde gösterilmişlerdir.

Polisakkaritler

Mikobakterilerin önemli antijenik kısımlarını oluştururlar. Arabinoz, galaktoz ve mannoz içeren polisakkarit I molekülleri geç tip aşırı duyarlılık oluşturabilirler. Polisakkarit II molekülleri ise, geç tip aşırı duyarlılık oluşturmazlar, fakat serolojik aktivite gösterirler. Polisakkaritlerin temel kaynağı hücre duvarıdır. Nitekim, arabinogalaktanlar, arabinomannanlar ve glukonlar mikobakteri hücre duvarında bulunurlar⁽²⁾.

Mikobakteriyal lipidler

Sitoplazmada da bulunmalarına karşın, esas olarak hücre duvarında yer alırlar. Mikolik asitler, fosfolipidler, Wax D, mikosidler ve diğer glikolipidlerin tümü hücre duvarında bulunurlar. Mikobakteriyel lipidlerin mikobakteriyel infeksiyonlardaki rolü, konakçı toksisitesi oluşturmak ya da immunolojik aktivite olabilir⁽²⁻⁴⁾.

Trehaloz glikolipidler (Cord faktör): Cord faktörü, ip faktörü olup, bir trehalozo dimikolattır. Cord faktör, bakterinin virulansı ile ilgilidir. Toksik etkidedir ve granülom oluşumuna yol açar. Bu etkinin makrofaj kemotaksisi ve uyarısına sekonder geliştiğine inanılmaktadır. Cord faktör, komplemanı alternatif yoldan aktive ederek, akut inflamasyona da yol açar⁽⁴⁻¹⁰⁾.

Sülfatidler: Bakterinin patojenliği ile ilgilidir. Cord faktöre sinerjik etki yapar.

Virulansda rolü vardır. Ayrıca fagosite edildikleri makrofajlarda fagolizozom oluşumunu engelleyerek bakterilerin çoğalma yeteneklerinin sürdürülmesini sağlarlar⁽¹⁰⁾.

Fosfatidil inositol monomannozidler (PIM) ve oligomannozidler: Hücre duvar iskeleti için bir çimento işlevi görürler. Saflaştırılmış PIM, hapten ve antikor yanıtı oluşturur. Bu özellikleri ile serolojik tanıda kullanılabilir. PIM gibi hücre zarında bulunan bir fosfolipid olan kardiolipin de, serolojik tanıda kullanılabilir.

Wax D ve muramildipeptid: Hücre duvarında bulunan bir peptidoglikolipittir. Adjuvant etkisindedir (Freund adjuvanı). Basile ait bazı proteinler ile birlikte tüberküline karşı geç tipte hipersensivite reaksiyonu oluşturur.

Mikobakterilerin Üreme Özellikleri

Zorunlu aerob bir bakteridir. Üremeleri oksijen basıncına bağlıdır. Yüksek oksijen basıncına sahip organlarda tutulum en fazladır. Akciğerin apikal bölgelerinde ventilasyonun az olmasına karşın, oksijen basıncının yüksek olması nedeniyle tutulum fazladır. Buna karşın oksijen basıncının düşük olduğu karaciğer ve dalak gibi organlarda tutulum, dissemine infeksiyonlar dışında enderdir⁽⁴⁾. Optimal üreme ısı 35-37°C'dir. *M.tuberculosis* dışındaki bazı cinsler 24-42°C arasında değişen ısılarda üreyebilirler.

Mikobakterilerin organizmadan ilk izolasyonları oldukça güçtür. Temel karbon kaynağı gliserol, nitrojen kaynağı asparajin ve amonyum tuzlarıdır. Ayrıca amino asit karışımları da yararlı olur. Lipid ihtiyacı yumurta sarısından sağlanır, ancak konsantrasyonu uygun olarak ayarlanmalıdır. Aksi takdirde inhibitör olabilir.

Besi yerinde önemli olan, besi maddelerinin sağlanmasında birçok bakteri üzerine inhibe edici faktörlerin kaldırılmasıdır. Malaşit yeşili normal koşullarda birçok bakteriyi inhibe etmekle beraber mikobakterileri etkilemez. Mikobakterileri üretmek için çoğunluğu semisentetik olan çeşitli besi yerleri mevcuttur.

Mikobakterilerin üretilmeleri ve çeşitli özelliklerinin incelenmesi amacıyla hazırlanmış besiyerleri üç grupta toplanabilir (3,4,11).

1- Organik maddeler içeren yu-murtalı besiyerleri: En sık kullanılan Löwenstein-Jensen, Petragnani, Trudeau, Dorset, Besredka olup, bu besiyerleri muayene maddelerinden ilk izolasyonda kullanılırlar.

2- Sentetik besiyerleri: Long, Sauton, Beck gibi besiyerleri genellikle BCG aşısının hazırlanmasında kullanılır.

3- Yarı-sentetik besiyerleri: Dobus, Middlebrook 7H 10, 7 H 11 gibi besiyerlerinde bol miktarda kültür elde etmek mümkündür. Bu besiyerlerine bakteri ve mantarlara karşı antimikrobik maddeler ilave edilerek selektif besiyerleri hazırlanmıştır⁽¹¹⁾.

Katı besiyerlerinde 1-2mm çapında, kuru, devetüyü renginde koloniler oluşturur. Sıvı besiyerinde ise, hücre duvarının hidrofobik özelliği nedeniyle granüler tarzda ve yüzeye yakın üreme gösterir.

Mikobakterileri diğer bakterilerden ayıran en önemli özelliklerden birisi de bölünme zamanıdır. Diğer bakteriler, genellikle logaritmik ürüme döneminde 20 dakikada bir ikiyi bölünerek hızla çoğalırlar. Buna karşın mikobakteriler için bu süre 1-3 gündür (ortalama 15-20 saat). Bölünme zamanlarının uzun olması nedeniyle gözle görülebilir koloni oluşturmaları en erken 10-14 gün olup, bu süre 2 aya kadar uzayabilir.

Mikobakterilerin Çevre

Koşullarına Dayanıklılıkları

Mikobakterilerin çevre koşullarına dayanıklılıkları, epidemiyolojik ve klinik bakımdan önemlidir. Mikobakteriler, kurumaya çok dirençlidirler. 37°C besiyerinde 12 yıl canlı ve virulan kaldıkları gösterilmiştir. Dirençte bakterinin bulunduğu ortam koşullarının önemi vardır. Örneğin kuru balgamda gün ışığı olmadığı takdirde 6-8 ay canlı kalabilirler. Dezenfektanlara diğer sporsuz bakterilere oranla daha dirençlidirler. Hidrofobisitenin hücre duvarının yüksek lipit oranına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sodyum hipoklorit, %70'lik alkol, %5 fenol, povidon-iyodin etkin olan dezenfektanlardır. Ancak, organik maddelerin içinde olmaları dezenfektanların etkisini azaltır.

Madeni asit ve alkali maddelerin % 3-10 oranındaki eriyiklerinin ve dördü amonyum bileşiklerinin bu bakterilere olan etkileri azdır. Bunun, balgam gibi kontamine materyaldeki diğer bakterileri öldürmek ve saf kültürlerini elde etmede önemi vardır. Yalnız organik asitler ve özellikle doymamış yağ asitleri bu bakterilere toksik etki yapmaktadır.

Malaşit yeşili gibi boyalara karşı diğer bakterilere oranla daha dirençlidirler. Bu nedenle, bu boyalar karışık ortamdan mikobakterilerin izole edilmesinde kullanılan besi yerlerine eklenerek, ayırt edici özellikte besiyerleri elde edilir.

Mikobakteriler, ultraviyole ışınları, basınçlı buharla sterilizasyona ve pastörizasyona duyarlıdır. 60°C'da 15-20 dakikada ölürler. Balgam, kirli çamaşır ve kaplardaki basiller 5 dakika kaynatmakla öldürülebilirler. Sütteki mikobakterileri öldürmek için pastörizasyon yeterlidir. Doğrudan etki eden güneş ışığı ve ultraviyole ışınları bunları çabuk yok eder.

Doğrudan güneş ışığı kültür bakterilerini iki saatte, balgamdaki basilleri ancak 20-30 saatte öldürür. Karanlıkta saklanan yumurtalı besiyerlerindeki kültürlerinde uzun süre canlı kalırlar.

Mikobakterilere etkili çeşitli kemoterapotik maddeler vardır. Sağaltımda kullanılan bu kemoterapotiklerden başlıcaları izoniasid (INH), streptomisin, para amino-salisilik asid (PAS), ethambutol ve rifampisin olup, *M.tuberculosis* ve *M.bovis* kökenleri değişik oranlarda bu maddelere karşı direnç kazanmışlardır.

KAYNAKLAR

1. Haas DW, Des Prez RM. Mycobacterium tuberculosis. In Mandell GL, Bennett J, Dolin R (ed.). Principles and Practice of Infectious diseases (4th ed). New York, Churchill Livingstone., 1995., 2213
2. Kocabaş A. Akciğer tüberkülozu. Ed. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M'dan İnfeksiyon hastalıkları (1th ed). Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti., 1996., 396-448.
3. Gedikoğlu S. Mycobacterium. Ed. Kılıçturgay K'dan Klinik Mikrobiyoloji. Bursa, Güney & Nobel Tıp Kitapevleri., 1994., 65-82.
4. Bilgehan H. Mycobacteriaceae. Ed. Bilgehan K'dan Klinik Mikrobiyoloji. İzmir, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi., 1992., 341-78.
5. Ehlers MRW. The wolf at the door. Some thoughts on the biochemistry of the tubercle bacillus. SAMJ 1993; 83: 900-903.
6. Kasımoğlu Ö. Tüberküloz Mikrobiyolojisi. Klimig Derg. 1989; 1: 3-5.
7. Karaca Ö, Rota S. Tüberküloz İmmunolojisi. Klimig Derg. 1995; 2: 59-62.
8. Barksdale L, Kim K. Mycobacterium. Bacteriol Rev 1977; 41: 217.
9. Samastı M. Tüberkülozda Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri 1989; 1: 6-9.
10. Brennan PJ. Structure of mycobacteria: Recent developments in defining cell wall carbonhydrates and protein. Rev Infect Dis 1989, II (supp 2) 240-430.
11. Mısırlıgil Z. Tüberküloz immünolojisi. Tüberküloz ve Toraks 1986; 34: 184-94.