

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tüberküloz Laboratuvarında 2001-2006 yılları Arasında İzole Edilmiş *Mycobacterium Tuberculosis* Suşlarında İlaç Direnci

Jülide Sedef GÖÇMEN*, **Altan AKSOY***, **Teoman Zafer APAN***, **Demet KARNAK****,
Oya KAYACAN**

*Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüberküloz hastalığının yıllık insidansı 100,000'de 25'den az olan ülkeleri düşük, 25-100 arası olanları orta ve 100'den fazla olan ülkeleri yüksek tüberküloz insidanslı olarak kabul etmektedir. Bu değerlendirmeye göre ülkemiz 1999-2001 yılları arasında ortalama 30/100,000 insidansla orta riskli ülkeler grubunda yer almıştır.

Tüberküloz hastalığının kontrolünde tedavi başarısı oldukça önemli bir faktördür. Tedavi başarısını etkileyen birçok faktör bulunmasına rağmen en önemli faktörlerden biri hastanın tedaviye uyumudur. Tedaviye uyumu belirleyen en önemli DSÖ kriteri ise kazanılmış ilaç direnç oranıdır.

Çalışmamızda 2001-2006 yıllarında izole edilmiş olan ve -70°C'de saklanan 125 *Mycobacterium* suşundan 94'ü tekrar üretilmiş, klasik yöntemlerle tiplendirilmiş ve isoniazid, rifampisin, etambutol ve streptomisine direnç oranları belirlenmiştir. 94 suşun tiplendirilmesinde *Mycobacterium tuberculosis* oldukları saptanmış, duyarlılık testi sonucunda 2/94 isoniazid, 1/94 etambutol, 3/94 isoniazid+rifampisin, 1/94 isoniazid+etambutol dirençli *M.tuberculosis* suşu belirlenmiştir.

Direnç oranlarının Türkiye'de yapılmış olan diğer saptamalardan daha düşük olması kısmen pozitif olgu sayısındaki azlığa, kısmen de olguların yeni tanı konulmuş taze tüberküloz olgusu olmalarına bağlanmıştır.

Anahtar sözcükler: ilaç direnci, in-vitro duyarlılık, *Mycobacterium tuberculosis*, tiplendirme

Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* Strains Isolated in 2001-2006 Years in Ankara University Faculty of Medicine, Chest Disease Division, Tuberculosis Laboratory

World Health Organization (WHO) has assessed the risk groups for tuberculosis according the incidence rates like < 25 (low), >100 (high), 25<x<100 (moderate) in 100,000 population. Our country is classified as mild risk group by WHO with 30/100,000 incidence between 1999-2001. The success of treatment for control against tuberculosis is very important. One of the most important factors for success of treatment is compliance of the patient. The principal WHO criterion detecting this compliance is acquired drug resistance rate.

In 2001-2006 years 125 *Mycobacterium* strains were isolated and stored at -70°C. 94 of these strains were re-cultured and typed with classical methods and the drug resistance rates for isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin were defined. All strains were typed as *Mycobacterium tuberculosis*. In sensitivity test 2/94 strains were determined as isoniazid, 1/94 ethambutol, 3/94 isoniazid+rifampicin and 1/94 isoniazid+ethambutol resistant.

These low drug resistant rates comparing with other studies in Turkey can be due to our limited number of the positive patients and partially be contributed to that the patients were newly diagnosed cases.

Keywords: drug resistance, in-vitro susceptibility, *Mycobacterium tuberculosis*, typing

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüberküloz hastalığının yıllık insidansı 100,000'de 25'den az olan ülkeleri düşük, 25-100 arası olanları orta ve 100'den fazla olan ülkeleri yüksek tüberküloz insidanslı olarak kabul etmektedir. Bu değerlendirmeye göre ülkemiz 1999-2001 yılları arasında ortalama 30/100,000 insidansla orta riskli ülkeler grubuna alınmıştır. Bu yıllar arasındaki mevcut olgu sayılarına bakıldığında (1999'da 22,088, 2000'de 18,038 ve 2001'de 17,263) ortalama 19,000 olgunun bulunduğu ülkemiz, tüm Avrupa ülkeleri içerisinde Rusya Federasyonu, Ukrayna, Romanya ve Kazakistan'dan sonra 5. sırada gelmektedir. İlk dört ülke DSÖ verilerine göre yüksek riskli ülkeler sınıfına girmekte ve tedavi yaklaşımı olarak doğrudan gözetimli tedavi (DGT) (Directly Observed Treatment) stratejisi uygulamaktadır. Ülkemizde 1996 yılında yayma

pozitif yeni olgu sayısı 2816 iken bu sayı her yıl artış göstermiş ve 2001 yılında 4444'e ulaşmıştır. Buna rağmen mevcut olgu sayısının giderek azalması araştırılması gereken bir konudur^{9,19}.

Almanya ve Danimarka'da 1996'dan 2000 yılına kadar en az bir ilaca dirençli tüberküloz olgularında % 50 artış görülmüştür. Direnç oranı, bu ülkelere dışardan gelenlerde o ülke vatandaşlarına göre iki kat fazladır. Bu durum gelişmekte olan ülkelerde artan direnç oranlarının gelişmiş ülkeleri etkilemesinin bir sonucudur. Avrupa ülkeleri içerisinde bizden daha yüksek olgu sayılarına sahip olan ve ilk paragrafta belirtilen dört ülkenin bizim coğrafik yakınlarımız olduğu gerçeği bizdeki olgu sayılarını arttıracak bir risk faktörüdür²⁰.

Bir hastanın altı aylık tek ilaçla tedavi edilmesi durumunda maliyet 25 dolar civarındayken çoklu ilaca dirençli tüberküloz olgularında maliyet 2000

Orijinal Makale

doların üzerine çıkmaktadır. Rusya Federasyonu'nun 2001 yılında 132.447 kayıtlı tüberküloz hastası için bütçeden ayırdığı miktar 41.1 milyon dolardır. Rusya Federasyonu'ndaki hasta sayısının bizdeki kayıtlı hasta sayısının 7 katı olduğunu düşünürsek, bizdeki harcanan miktarın 6 milyon dolar civarında olması gerekir¹⁹.

Tüberküloz hastalığının kontrolünde tedavi başarısı oldukça önemli bir faktördür. Tedavi başarısını etkileyen birçok faktör bulunmasına rağmen en önemli faktörlerden biri hastanın tedaviye uyumdur. Tedaviye uyumu belirleyen en önemli DSÖ'ü kriteri ise kazanılmış ilaç direnç oranıdır²⁰.

Çalışmamızda 2001-2006 yıllarında izole edilmiş olan 125 *Mycobacterium* suşunun tekrar canlandırılarak klasik yöntemlerle tiplendirilmesi ve izoniazid, rifampisin, etambutol ve streptomisine direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tüberküloz laboratuvarına 2001-2006 yıllarında gönderilen (2001-2002'de 4614, 2002-2003'de 4164, 2003-2004'de 2732, 2004-2005'de 2626, 2005-2006'da 2196 olmak üzere) toplam 16332 materyalden oluşan örnekler üzerinde çalışılmıştır. Bu örnekler 15626 balgam, 664 fırça bronkoalveoler lavaj (BAL) ve bronş lavajı, 1 akciğer biyopsisi, 10 idrar, 13 plevra sıvısı, 7 trakeal aspirat, 5 mide sıvısı, 2 lenf biyopsi materyali, 4 apse ve sürüntüdür. Farklı hastalardan izole edilmiş olan 125 *Mycobacterium* suşu -70°C'de tiplendirme ve duyarlılık testleri çalışılncaya kadar saklanmıştır. Bu suşların ve kontrol suşu (*M.tuberculosis* H37Rv)'nun Lowenstein-Jensen besiyerine ve Middebrook 7H10 besiyerlerine pasajları yapılmış, kontrol dahil 95 suşta tekrar üreme olmuştur. 31 suşta tekrarlanan pasajlara rağmen üreme sağlanamamıştır. Üreyen suşların katalaz, niasin, nitrat redüksiyonu ve tween 80 hidrolizi olmak üzere klasik yöntemlerle tiplendirilmesi yapılmıştır. Middlebrook 7H10 agar besiyerinde rifampisin [40 mikrog/ml kritik konsantrasyon), izoniyazid (0.2 mikrog/ml kritik ve 1 mikrog/ml üst konsantrasyon), etambutol [2 mikrog/ml kritik konsantrasyon (KK)], streptomisin (4 mikrog/ml kritik konsantrasyon) içeren besiyerleri laboratuvarımızda hazırlanmıştır⁽⁹⁾ (KK: İlaçlı besiyerinde, belli oranda veya miktarda bakteri üremesine izin veren antibiyotik konsantrasyonudur ki, bu oran veya miktardaki üreme direnç testi açısından önemli değildir).

Kritik proporsiyon (KP) yöntemi ile çalışılmış, 3-4 haftalık inkübasyon sonunda 10⁻²'lik kontrol tüpünde 100 koloniden fazla veya 10⁻⁴'lük kontrol tüpünde 50 koloniden fazla üreme olduğunda tüm tüpler okunmuştur (KP: Kritik konsantrasyonda üremesine izin verilen basil popülasyonu oranıdır). İlk okumada duyarlı olduğu hesaplanan suşlar 6. haftada tekrar okunarak değerlendirmeye alınmış ve

sonuç rapor edilmiştir. İki farklı konsantrasyonda bakteri süspansiyonundan ekim yapılmasındaki amaç, sayılabilecek sayıda koloni elde etmek ve böylece kontrol ile ilaçlı besiyerlerindeki üremeyi kıyaslayabilmektir. İlaçlı besiyerlerinde üreyen koloni sayısının, KK-KP'e göre, üremesine izin verilen sınır içinde mi, yoksa sınırın üzerinde mi olduğu kontrol edilmiştir. Oran % 1'in altında ise duyarlı, üzerinde ise dirençli olarak rapor edilmiştir. Prazinamid duyarlılık testi pH uyumsuzluğu nedeniyle bakılmamıştır. Duyarlılık testleri için bakterin 10⁻² ve 10⁻⁴ dilusyonları hazırlanmıştır.

Bulgular

Tekrar canlandırılabilen 94 *Mycobacterium* suşunun tiplendirilme sonucu *Mycobacterium tuberculosis* oldukları belirlenmiştir. Duyarlılık testi sonucunda 2/94 izoniyazid, 1/94 etambutol, 3/94 izoniyazid+rifampisin, 1/94 izoniyazid+etambutol dirençli *M.tuberculosis* suşu saptanmıştır.

Üreme saptanan ve duyarlılık testleri çalışılan suşlara ait 94 hastanın 60'ının dosyası bulunabilmiş, diğerlerinin dosya bilgilerine ulaşılamamıştır. Dosya bilgilerine ulaşılan hastaların yedisinde diabetes mellitus, birinde siroz, birinde atrial septal defekt, sekizinde de suşlara ait hastada da yandaş hastalık olarak KOAH olduğu saptanmıştır. Ulaşabildiğimiz veriler içinde bir olguda kardeşte tüberküloz öyküsünün saptandığı, bir olguda da nüks tüberküloz olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların 22'sine izoniazid+rifampisin+prazinamid+etambutol (HRZE) tedavisi uygulandığı görülmüştür.

Tartışma

Tüberküloz insanlık tarihi kadar eski bir hastalıktır. Almanya'da M.Ö. 8000 yılına ait tarih öncesi insan kalıntılarında hastalık izleri saptanmış, eski Mısır uygarlığına ait iskeletlerde ve İnkâ dönemi insanların Pott hastalığına ait bulgulara rastlanmıştır. Tüberküloz oral ve deri yolu ile de bulaşabilir, ancak asıl bulaşma yolu inhalasyon yoludur. İnfeksiyon kaynağı aktif akciğer tüberkülozlu olan, yani basil çıkaran hastadır. Hasta insanın öksürmesi, aksırması, yüksek sesle konuşması ile atılan ve basil içeren damlacık çekirdekleri bulaşmayı sağlar. Bu damlacık çekirdekleri 1-3 basil taşıyabilirler. 1-10 µm'den daha büyük olan damlacık çekirdekleri üst solunum yolunda tutulurken, < 10 µm olanlar havada uzun süre asılı kalıp dolaşabilirler ve inhale edildiklerinde alt solunum yollarına girip yerleşebilirler. Balgam yayması pozitif bir hasta ile yakın teması olanlar, özellikle aynı kapalı mekanı paylaşan kişilerde infeksiyon riski çok fazladır. Tüberküloz sadece hastanın kendi sorunu değil, bulaşıcı bir hastalık olması nedeniyle halk sağlığı sorunudur. Tüberküloz önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen, günümüzde yüksek morbidite ve mortalite bakımından önemini sürdürmekte, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan

ülkelerde önemli bir sağlık problemi olarak kalmaya devam etmektedir^{2,9,19,20}.

Tüberküloz kontrolünün ana hedefleri hastalığın bulaşmasını engellemek, hasta kişilerin iyileşmesini sağlamak, hastalığa yakalananların sayısını ve hastalığa bağlı ölümleri azaltmak olarak belirlenmiştir. Tüberküloz savaşında hasta taranmasında kullanılan yöntemler, mikrofilm çekilmesi, tuberkülün deri testi (TT) yapılması ve balgam çıkarıcılarla ile şüphelenilenlerde balgam incelemesidir. Yaklaşık olarak tanı konulan tüm tuberkülozlu hastaların % 50'si balgam yayması pozitif olgulardır ve bu olgular tuberküloz kontrol programının asıl hedefini oluştururlar. Tüberküloz basiline kısa sürede tanımlanması, ilaç direncinin saptanması ve infeksiyon kaynağının belirlenmesi etkin tedavi için zorunludur.

Yirmibirinci yüzyılda tuberküloz bir infeksiyon hastalığı olarak hâlâ varlığını sürdürmekte, hâlâ insanlığı tehdit etmeye devam etmektedir⁴. Türkiye, Portekiz, Brezilya, Arjantin, Mısır, İran gibi gelişmekte olan ülkeler tuberküloz kontrolünü orta derecede başarı ile yürütmektedirler¹⁴. Tüberküloz hastalığı özellikle tedavisiz kaldığında oluşan ilerleyici kliniği ve sebep olduğu iş gücü kaybı ve ölümler nedeni ile tüm toplumlar için önemlidir. Türkiye'deki durumu inceleyecek olursak 1950 yılı sonrasında Türkiye'de yürütülen etkili tuberküloz kontrol programı son yirmi yılda hızını kaybetse de halen Tüberküloz olgularının yakalanıp tedavi edilmesinde arzu edilen hedef zonda yer almaktayız. Ülkemizde 12-15 milyon infekte kişinin olduğu, her yıl 30-40 bin yeni hastanın ortaya çıktığı tahmin edilmektedir^{3,8,13}.

Tüberküloz tedavisindeki en önemli sorunlardan biri etkili ilaç sayısının azlığı ve bu ilaçlara basillerin direnç kazanmış olmasıdır. İlaça dirençli tuberküloz sorunu dünya çapında önemli bir olgudur ve bütün ülkelerde tuberküloz tedavisini zorlaştırmaktadır^{10,18}. Hem primer hem de tedavi sırasında gelişen sekonder direnç ve bütün bunlara ek olarak gelişebilen çoklu direnç, tuberküloz tedavisini içinden çıkılmaz bir duruma getirebilmektedir. Toplumdaki primer ve sekonder direnç oranlarının ve de çoklu direnç oranlarının bilinmesi hem başlangıç tedavisinin hem de toplam tedavi protokollerinin oluşturulmasında yol gösterici nitelik taşıyacağından önemlidir¹⁷.

Dünyada ve Türkiye'de *M.tuberculosis* suşlarının tuberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı in-vitro duyarlılıklarını ve bu ilaçlar arasındaki çapraz direnci incelemeyi amaçlayan pek çok araştırma yapılmıştır^{1,2,5,7,12}. Türkiye'de beş büyük eğitim hastanesinde yapılan araştırmaya göre; tuberkülozda ortalama primer çoklu ilaç direnç (ÇİD) oranı % 3.6, sekonder ÇİD oranı % 17.3 olarak saptanmıştır⁵. İki büyük eğitim hastanesinin verilerine göre ise, primer streptomisin direnci % 23 ve % 10.2, sekonder streptomisin direnci ise % 33.9 ve % 24.4 olarak saptanmıştır^{11,15,16}. Güneri ve

ark.⁶ İzmir'de (1999-2001) rifampisin ilaç direncini % 8.2 ve rifampisin + izoniazid direncini % 6.8 bulmuştur. Rusya Federasyonu'nda yine aynı dönemde çoklu ilaca dirençli yeni olgu oranı % 5-9'dur⁽¹⁹⁾.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tüberküloz laboratuvarına 5 yılda gelen toplam hasta örneği sayısı 16332'dir. Hasta örnekleri kliniğe başvuran ayaktan ya da yatarak tedavi edilen hastalardan istenen hasta örneklerini içermektedir. Bir hastadan en az 3 balgam örneği incelemesi istenmekte, örnek sayısını yatan bazı olgularda (hasta 5 hafta hastanede yatmış ise) 15'i bulmaktadır. Aynı hastadan plevra sıvısı, bronş lavajı ya da fırça+BAL örnekleri de alınabilmekte böylece aynı hastadan alınan ve laboratuvarında incelenen hasta örneği sayısı 18'e ulaşmaktadır. Göğüs hastalıklarında yatan hastaların hastanede kalış sürelerine bağlı olarak laboratuvara gönderilen örnek sayısı artmaktadır. Ortalama 30-45 gün hastanede yatan bir hastada tuberküloz şüphelenilmiş, aside dirençli bakteri saptanmış ve kültürde üreme olmuşsa hem saptama aşamasına kadar hem de saptandıktan sonra tedavi aşamasında kültür negatif oluncaya kadar laboratuvar incelemeleri istenmektedir.

Klinik öyküsü tuberküloz dışında, ayaktan ya da yatan, öksürük ve balgam öyküsü veren her hastadan rutin olarak da balgam örneğinin 3 kez incelenmesi istenmektedir. Bu durum materyal sayısının yüksek olmasına karşın tesbit edilen basil pozitif hasta sayısının azlığını açıklayabilir (16332 örnek farklı 125 tuberküloz pozitif hasta).

Çalışmamızda incelediğimiz yıllar içinde, 94 olgudaki direnç oranlarını izoniyazid (% 2), etambutol (% 1), izoniyazid+rifampisin (% 3), izoniyazid+etambutol (% 1) olarak tespit edilmiştir. Direnç oranlarının Türkiye'de yapılmış olan diğer saptamalardan daha düşük olması, kısmen pozitif olgu sayısındaki azlığa, kısmen de klinik olarak hastalığa ilk olarak bu klinikte tanı konulmuş olmasına bağlanabilir. Tüberküloz hastalığı toplumda sosyoekonomik düzeyi daha düşük olan bireylerde görülmektedir. Bu bireyler de Üniversite hastaneleri yerine buldukları yerdeki sağlık ocaklarına başvurmakta, buralardan da Verem Savaş Dispanserlerine yönlendirilmektedirler. Verem Savaş Dispanserleri de hastaları öncelikle Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelere göndermektedir. Kısacası nüks, tedaviyi terk, tedavi uyumsuzluğu saptanan olguların bu kurumlar tarafından tespit edilmesi olasılığının yüksek olacağı görüşündeyiz. Bu olgularda sekonder direnç, ÇİD olgularının saptanması da yüksek olacaktır. Bunlarla temas eden yakınlarında primer direnç doğal olarak daha yüksek oranda saptanabilecektir.

Çalışmamız sonucu belirlenen başka bir konu da klinikte tuberküloz tanısı alan, tedavisi planlanan, ortalama bir ay sonunda taburcu edilen olguların

Orijinal Makale

birkaçı hariç, tekrar kliniğe gelmemesidir. Bu durumu bildirim zorunlu olan hastalık için düzenlenen belgelerin kliniğimizde düzenli olarak ve büyük bir titizlikle yapıyor olmasına bağlayabiliriz. Tedavisi düzenlenen ve klinik uyumu sağlanan hastanın sonraki takipleri Verem Savaş Dispanserleri tarafından yürütülmektedir. Bu sayede kliniğe başvuran ve pozitif tüberküloz olguları içindeki dirençli tüberküloz olgularının saptanma oranı da kliniğe tekrar başvuruların az olmasına bağlı olarak haliyle az olacaktır.

Kaynaklar

1. Alangaden GJ, Kreiswirt BN, Aouad A et al: Mechanism of resistance to amikacin and kanamycin in Mycobacterium tuberculosis, Antimicrob Agents Chemother 1998;42(5):1295-7.
2. Bengisun JS, Karnak D, Palabıyıkoglu İ, Saygun N: Mycobacterium tuberculosis drug resistance in Turkey, 1976-97, Scand J Infect Dis 2000;32(5):507-10.
3. Bilgiç H: Tüberküloz epidemiyolojisi, "Kocabaş A (derleyen): Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü" s.401-37, Emel Matbaası, Ankara (1991).
4. Dannerberg A, Joseph E: Pathogenesis of pulmonary tuberculosis, "Fishman A, Elias J, Fishman J et al (eds): Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders" kitabında s.2447-71, McGraw-Hill Co., New York (1998).
5. Gangadharam PRJ, Candler ER: In vitro antimycobacterial activity of some new aminoglycoside antibiotics, Tubercle 1997;58:35-8.
6. Güneri S, Ünsal I, Öztop A ve ark: Mycobacterium tuberculosis suşlarının antitüberküloz ilaçlara direnç oranları: Ege bölgesine ait iki yıllık verilerin değerlendirilmesi, Mikrobiyol Bül 2004;38(3):203-12.
7. İşitez M, Çetinkaya Z, Altındış M, Çiftçi İH: Afyon bölgesinde Löwenstein-Jensen, Bactec ve TK Medium yöntemleri ile izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının dört major ilaca karşı dirençlerinin belirlenmesi, Kocatepe Tıp Derg 2004;5:45-8.
8. Karagöz T, Arda H, Erboğan T, Kılıçarslan Z, Çağlar E, Erem R: İstanbul dispanserleri çalışmalarının yeni akciğer tüberkülozlu

olguların tanı-tedavi ve takip işlemleri açısından değerlendirilmesi, Tüberküloz Toraks Derg 2000;48(2):128-35.

9. Kılıçarslan Z: Dünyada tüberküloz kontrolü: Türkiye'deki durum, "Uzun M, Erturan Z (eds): IV. Ulusal Mikobakteri Simpozyumu" kitabında s.69-72, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, İstanbul (2002).
10. Koşar F, Ayerci C, Altın S: Tüberkülozda direnç sorunu, Tüberküloz Toraks Derg 1996;44(2):54-9.
11. Oğul E, Gür E, Özdemir ve ark: Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesinde 1995-1997 yılları arasında yatan tüberküloz olgularında primer ve sekonder direnç oranları, Solunum Hastalıkları 1999;10:238-44.
12. Ökten F, Ertürk A, Mutlu A ve ark: Mycobacterium tuberculosis'in streptomisin, kanamisin ve amikasinine karşı in vitro duyarlılığı ve bu ilaçlar arasındaki çapraz direnç ilişkisi, Tüberküloz Toraks Derg 2002;50(1):45-7.
13. Özkara Ş, Kılıçarslan Z, Öztürk F ve ark: Bölge verileriyle Türkiye'de tüberküloz, Toraks Derg 2002;3(2):178-87.
14. Raviglione MC, Snider DE Jr, Kochi A: Global epidemiology of tuberculosis, JAMA 1995;273(3):220-6.
15. Sevim T, Ataç G, Hatipoğlu T ve ark: 1993-1995 yıllarında hastanemizde yatan 2161 akciğer tüberkülozlu olgunun primer ve sekonder ilaç direnci oranları, Solunum Hastalıkları 1999;10:231-8.
16. Şipit YT, Çalışır HC: Tüberkülozda ilaç direnci ve Türkiye, Tüberküloz Toraks Derg 1998;46:4-11.
17. Uçan ES: Türkiye'de antitüberküloz ilaçlara direnç sorunu, Tüberküloz Toraks Derg 1994;42(3):219-30.
18. World Health Organization: Guidelines for Surveillance of Drug Resistance in Tuberculosis, Second ed., WHO, Geneva (2003).
19. www.euro.who.int/document/CSR/CDnews30.pdf
20. www.who.int/emc-documents/antimicrobial_resistance/whocdstb2000278c.html

Yazışma adresi:

Jülide Sedef Göçmen

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

KIRIKKALE

Tel.: (0318) 2232485/317-8

GSM:(0535) 9433616

e-posta: jsedef@yahoo.com

*Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No. 2006/36)