

KLİNİĞİMİZDE İZOLE EDİLEN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* KOMPLEKS SUŞLARININ ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARA DUYARLILIK DURUMLARI

SENSITIVITY STATUS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* COMPLEX STRAINS ISOLATED IN OUR CLINIC TO ANTITUBERCULOSIS DRUGS

Aydın BALCI¹, Ersin GÜNAY², Cengiz DEMİR³, Şule ÇİLEKAR¹, İbrahim Güven COŞĞUN¹, Suphi AYDIN⁴

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Yüksek ihtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

⁴Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK) grubuna ait mikroorganizmaların neden olduğu kronik gidişatlı, bir enfeksiyon hastalığıdır. Anti tüberküloz ilaçlar ile tedavi edilmekte ve kontrol altına alınmakta olan bu hastalık; bazen ilaçlara yanıt vermeyebilir. Tüberkülozda ilaç direnç araştırması yapılması tüberküloz kontrol ve tedavi programlarının temelini oluşturmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda, laboratuvarımızda izole edilen MTBK izolatlarının primer anti tüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının araştırılması ve direnç paternlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Kliniğimizde 2011 - 2019 yılları arasında tüberküloz şüphesi ile mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 8804 klinik örnek değerlendirmeye alınmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya alınan örneklerden 126'sında tüberküloz kültürü pozitif gelmiştir. 126 örneğe (%1.4) anti-tüberküloz duyarlılık testi uygulanmıştır. 28 (%22.3) izolat ise test edilen anti tüberküloz ilaçlardan en az birine dirençli olarak tespit edilmiştir. Çok ilaca direnç ise %2,38 oranında bulunmuştur.

SONUÇ: Tüberküloz tedavisinde direnç gelişimini önlemek ve tedavinin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için her hastaya kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması, verilerin elde edilmesi gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, Anti tüberküloz ilaçlara duyarlılık, Anti tüberküloz ilaç direnci.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Tuberculosis (TB) is a chronic infectious disease caused by microorganisms belonging to the *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBK) group. This disease is treated and controlled with antituberculosis drugs; but sometimes it may not respond to medications. Investigation of drug resistance in tuberculosis, forms the basis of tuberculosis control and treatment programs.

MATERIAL AND METHODS: In our study, it was aimed to investigate the susceptibility of MTBK isolate, isolated in our laboratory to primary antituberculosis drugs and to determine their resistance patterns. Between 2011 and 2019, 8804 clinical samples sent to the microbiology laboratory with the suspicion of tuberculosis were evaluated in our clinic.

RESULTS: Tuberculosis culture was positive in 126 of the samples included in the study. Anti-tuberculosis susceptibility test was applied to 126 samples (1.4%). 28 (22.3%) isolates were found to be resistant to at least one of the tested antituberculosis drugs tested. Multidrug resistance was found at the rate of 2.38%.

CONCLUSIONS: In order to prevent the development of resistance in the treatment of tuberculosis and to provide a healthy treatment, culture and antibiotic sensitivity tests should be performed for each patient and data should be obtained.

KEYWORDS: *Mycobacterium tuberculosis* complex, Antituberculosis drugs sensitivity, Antituberculosis drug resistance.

Geliş Tarihi / Received: 29.09.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 20.01.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Aydın BALCI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: draydnbalc@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-6723-2418, 0000-0002-2671-4584, 0000-0001-9856-184X, 0000-0001-8659-955X, 0000-0001-7365-8098, 0000-0003-2102-0484

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK) grubuna ait mikroorganizmaların neden olduğu kronik gidişatlı, patolojisinde yer yer nekrotizan ve granülamatöz odaklar olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Tüberküloz insan da tipik olarak akciğer dokusunu etkilemektedir fakat akciğer dokusu dışında da farklı dokularda ve sistemlerde primer veya sekonder TB enfeksiyonlarına yol açabilmektedir. Geçmiş insanlık tarihi ile başlayan bu hastalık, zamanımızda enfeksiyon hastalıkları yüzünden gerçekleşen ölümlerin "Human Immunodeficiency Virus (HIV)'den sonra ikinci sırasında yer almaktadır. Özellikle de gelişmekte olan ülkelerde bir numaralı sağlık sorunudur.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2018 Global Tüberküloz Raporuna göre 2017 yılında 6.4 milyon yeni TB olgusu bildirilmiştir. Bu sayı 2016 yılında 6.3 milyon olarak bildirilmiştir. Günümüzde Dünya genelinde 10 milyon yeni TB vakası olduğu düşünülmektedir ve bunların 920.000'ini HIV birlikte enfekte olan hastalar oluşturmaktadır. Son yıllardaki tedbirler ve uygulamaya koyulan doğrudan gözetimli ilaç tedavisi ile hastalığın insidansında ciddi bir düşüş görülmektedir. Fakat dünyada HIV enfeksiyonlu hasta sayısındaki artış ve bununla beraber çok ilaca dirençli (ÇİD)-yaygın ilaç dirençli (YİD) TB izolatlarının sık görülmeye başlaması TB epidemisinin kontrol edilmesini güçleştirmektedir (1, 2).

ÇİD-TB, MTBK izolatlarının birinci basamak (majör) anti tüberküloz (anti-TB) ilaçlardan olan izoniazid ve rifampisine birlikte dirençli olması olarak tanımlanır. ÇİD-TB olgularında, tedaviye ikinci basamak (minör) anti-TB ilaçların eklenmesi ve daha uzun süreli tedavi gerekir. Toksik yan etkileri daha çok olan ikinci basamak anti-TB tedavinin eklenmesi ile tedavinin daha uzun süre olması nedeniyle hastalarda daha fazla yan etki olmakta, buda hasta uyumunu zorlaştırmaktadır. Bu yüzden ÇİD-TB vakalarında tedavi uyumu çok azdır (3). DSÖ, günümüzde dünyamızda tahmini olarak 500.000 ÇİD-TB hastası olduğunu düşünmektedir (4).

Özellikle ÇİD-TB'li hastalarının erken dönemde tanısının konularak hem tedavi giderlerinin azalmasını, hem de bulaşma zincirinin kırılarak ÇİD-TB hastalarının kontrol altına alınmasını

sağlamakta ve yeni ÇİD-TB olgularının gelişimini önlemektedir (5). ÇİD-TB'li hastaların tedavi edilebilmeleri, TB kontrolünün temel bileşenidir.

Amerikan Toraks Derneği ve Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), TB'li hastaların doğru tedavi edilebilmeleri ve anti-TB ilaçlara direnç gelişiminin önlenmesi için eski ve yeni tüm TB olgularında en azından birinci basamak anti-TB ilaçların duyarlılık testlerinin yapılmasını önermektedir. Ampirik ÇİD-TB tedavilerinin planlanmasında, TB basillerine ait direnç paternlerinin bilinmesi oldukça önemlidir (4).

Bu çalışmada, TB hastalarına ampirik tedavi başlayan klinisyenlere yol göstermek ve ÇİD-TB dahil ilaca dirençli TB olgularının insidansının belirlenmesine yönelik yapılan epidemiyolojik çalışmalara katkı sağlamak amacıyla, kliniğimizde 2011-2019 tarihleri içerisinde mikrobiyoloji laboratuvarında kültürde üremesi gerçekleştirilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının birinci basamak anti-TB tedavideki ilaçlara duyarlılık ve direnç hallerinin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 1 Ocak 2011 - 31 Aralık 2019 tarihleri arasında TB ön tanısı ile gönderilen örnekler bu çalışmaya dâhil edilmiştir. Laboratuvara gönderilen örneklerin dekontaminasyon, homojenizasyon ve nötralizasyonu TDC (RTA Laboratuvarları, İstanbul) hazır ticari kitleriyle yapılmıştır.

Örneklerden Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemi ile hazırlanan preparatlarda Aside Rezistan Bakteri (ARB) varlığı araştırılmıştır. Laboratuvara gelen balgam, mide açlık sıvısı, bronkoalveoler lavaj sıvısı, idrar, BOS, apse materyali, vücut sıvıları (plevra, perikard, periton, sinovyal sıvı, kemik iliği) ve diğer örnekler mikroskopik incelemeye ek olarak Löwenstein-Jensen (LJ) ve BACTEC MGIT 320 (Becton Dickinson, ABD) sıvı bazlı kültür sistemi tüplerine ekimi yapılarak inkübasyona bırakılmıştır. Ekim sonrası inkübe edilen LJ tüpleri günlük olarak üreme olup olmadığı kontrol edilerek üreyen kolonilerden EZN boyama yapılmıştır. Ekim yapılan Mikrobakter Çoğalma İndikatör Tüpleride (MGIT) 42 güne kadar inkübe edilerek, pozitif sinyal ve-

ren MGIT tüplerinden EZN boyama yapılmıştır. MTBK ve TB dışı mikobakterinin ayrımı BD immunokromatografik test kiti kullanılarak tiplendirilmiştir. MTBK olarak değerlendirilen suşların anti-TB ilaçlara karşı duyarlılık testleri BACTEC MGIT 320 sistemi ile streptomisin (SM; 1,0 µl/ml), izoniazid (INH; 0,1 µl/ml), rifampisin (RIF; 1,0 µl/ml), etambutol (ETM; 5,0 µl/ml)'e karşı duyarlılıkları üretici firma önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Verilerin analizi SPSS v20 programı ile değerlendirildi. Veriler ortalama ± standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtildi.

Etik Kurul

Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi 06.03.2020 tarih ve 2020/109 kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmaya toplam 8804 hasta örneği dâhil edilmiştir. Hastaların 5833'ü erkek, 2971'i kadın idi ve yaş ortalaması 57,9 ± 15,06 SS olarak tespit edilmiştir. Laboratuvara gönderilen klinik örnekler incelendiğinde; 4483 (%51) balgam, 2285 (%26) bronş lavajı, 712 (%8) plevral mayi, 142 (% 1.6) BAL örneği, 135 (%1.5) idrar ve 1047 (% 11.9) diğer örnekler olarak belirlenmiştir.

Tüberküloz kültürü için gönderilmiş olan 8804 klinik örneğin 126 (%1.4)'sında MTBK üremesi saptanmış ayrıca 3 örnekte *M. marinum* ve 1 örnekte *M. fortuitum* saptanmıştır. Tüm MTBK izolatlarına antitüberküloz duyarlılık testi uygulanmıştır. Çalışmamızda, 8804 tüberküloz şüpheli hastaya ait klinik örneklerde ARB pozitifliği %1.7 (146/8804) olarak tespit edilmiştir. MTBK saptanan 126 hastanın ise 78 (%61.9)'ünde ARB yöntemleriyle pozitif sonuç alınmıştır. Üremeler değerlendirildiğinde üremelerin 53'ü (%42) balgam örneklerinden 39'u(%31) ise bronş lavajından alınan örneklerde görülmüştür ve üremelerden 29'u (%23) akciğer dışı bölgelerden örneklenmiştir. BACTEC MGIT 320 sisteminde üremenin saptandığı zaman aralığı açısından değerlendirildiğinde, minimum 4, maksimum 35 gün (ortalama 10,2 gün ± 6,15 SS) olduğu belirlenmiştir. Antibiyotik duyarlılık testi uygulanan MTBK suşlarının üretildiği örneklerin çeşitleri gösterilmiştir (**Tablo 1**).

Tablo 1: Antibiyotik duyarlılık testi uygulanan MTBK suşlarının izole edildiği örneklerin dağılımı

Örnek Tipi	n (%)
Balgam	53 (%42)
Bronş Lavajı	39 (% 31)
Açlık Mide Suyu	6 (%4,8)
Diğer	
	Kan 9(%7,14)
	Yara yeri 5(%3,96)
	Post bronkoskopik balgam 4(%3,17)
	Plevral mayi 3(%2,38)
	Biyopsi materyali 1(%0,79)
	Bos örneği 1(%0,79)
	Bronko alveolar lavaj 1(%0,79)
	Püü 1(%0,79)
	Doku 1(%0,79)
	Diğer 2(%1,58)
Toplam	126(%100)

MTBK üremesi saptanan 126 örneğin 98'i (% 77.7) tüm ilaçlara duyarlı bulunurken, 28 (% 22.3) izolat ise test edilen antitüberküloz ilaçlardan en az bir tanesine direnç gözlemlenmiştir. Tek ilaç direnç oranları açısından bakıldığında maksimum direnç oranı SM ile elde edilirken 13 (% 46.4), iki ilaç direncinde ise INH+SM 3 (% 10.7) direnci bulunmuştur, çalışmamızda üç ilaca direnç saptanamazken dört ilaç direncine bakıldığında ise INH+RIF+ETM+SM 3 (% 10.7) ile en yüksek oranlar gözlenmiştir. İzole olarak INH ve RIF direnci saptanan ÇİD-MTBK örneği bulunamamıştır (**Tablo 2**).

Tablo 2: MTBK izolatlarının Tek ve Çok İlaç Direnç Oranları (n=28)

Direnç tipi	Direnç saptanan ilaçlar	n (%)
Tek ilaca direnç	INH	4 (14.3)
	RIF	-
	SM	13 (46.4)
	ETM	4 (14.3)
İki ilaca direnç	INH + RIF	-
	INH + ETM	1 (3.6)
	SM + INH	3 (10.7)
	SM + RIF	-
Üç ilaca direnç	INH + RIF + SM	-
	INH + RIF + ETM	-
	INH + SM + ETM	-
Dört ilaca direnç	INH + RIF + SM + ETM	3 (10.7)
Toplam		28

MTBK: *M.tuberculosis* kompleksi, INH: Isoniazid; RIF: Rifampisin; SM: Streptomisin; ETM: Etambutol.

* - : Direnç saptanamamıştır.

TARTIŞMA

Günümüzde MTBK ülkemizde ve dünyada öncelikli halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. Özellikle dirençli MTB türleri ile bulaş olan hastalarda ciddi hastalık ve sonucunda da ölümle sonuçlanmaktadır. Bu yüzden MTBK'in tesbiti ve kültürde antibiyoterapi duyarlılık testlerinin yapılması ve en uygun antibiyotik tedavisinin başlanması hastalık kontrolü için çok önemlidir (6, 7). TB tedavisinin özelliklerine bakacak olursak; standart antibiyotik tedavisi uygulanması, antibiyotiklerin doğrudan gözetimli tedavi (DGT) eşliğinde yeterli süre içerisinde kullanılmasıdır (8). Yapılan bir çalışmada TB tedavisinde en önemli etkenin antibiyoterapi olduğu bununla beraber de istirahat, diyet veya çevresel faktörlerin tedavide etkisiz olduğu

gösterilmiştir (9). TB tedavisi başlandığında ilk zamanlar MTBK basilleri maksimum düzeydedir bu yüzden de bu dönemde dirençli MTBK suşlarının oluşma ihtimali artmıştır. Standart TB antibiyoterapisi, farklı yollardan etki ederek erken bakterisidal aktivite ile basilleri hızla öldürür, direnç gelişimini önleyici aktivite ile ilaç direnci gelişimini önler ve sterilize edici aktivite ile de hastanın vücudundaki basilleri sterilize eder. Tüm bu etkileri sağlamak için ise farklı özellikleri olan antibiyoterapi rejimleri bir arada ve yeterli ve en kısa süre kullanılmalıdır. Bu şekilde yapılan tedavi sonrası kür sağlanırken nüks olasılığının düşük olması amaçlanmaktadır (4).

Kurtoğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastalardan tüberküloz ön tanısı ile gönderilen tüm örnekler arasında kültürde MTBK saptama oranı % 2.8 bulunmuştur (10). Aydın ve ark.'nın yaptığı farklı bir çalışmada kültürde % 5.8 MTBK üremesi olmuştur (11). Laboratuvarımıza dokuz yıllık zaman diliminde gönderilen ve TB ön tanısı olan örneklerin %1,4'ünde kültür de pozitiflik saptanmıştır. Çalışmamızda alınan örneklerdeki kültür pozitifliği oranının düşük olmasının nedenleri değerlendirildiğinde ise *M. tuberculosis kompleks* suşlarının üreme oranlarındaki düşüklüğün sebebi Türkiye'de TB insidansının yıllara göre düşüş göstermesi ve hastanemizin göğüs hastalıkları dal hastanesi olmamasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kültürde üreme gerçekleşen 126 örneğin 98'i (% 77.7) tüm ilaçlara duyarlı bulunurken, 28 (% 22.3) izolat ise test edilen antibiyoterapilerden en az birine direnç gözlemlenmiştir. Tüm ilaçlara duyarlılık yönünden benzer çalışmalar incelendiğinde 2017 yılında Özmen ve ark. yaptıkları bir çalışmada %88,3 duyarlılık tesbit etmişlerdir (12). Durmaz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 88 *M. tuberculosis suşunda* primer antitüberküloz ilaçlar duyarlılık yönünden incelendiğinde % 67,05 olarak bulunmuştur (13) Orhan ve ark. Çalışmasında ise bu oran %59,2 olarak bulunmuştur(14).

Ülkemiz sosyoekonomik ve sosyokültürel durum, çevresel farklar, gelişmişlik düzey açısından bölgeler arasında farklılıklar içermektedir. Bu yüzden de coğrafi bölgesel tüberküloz direnci değerlerinde önemli farklılıklar izlenmektedir (15). Bununla beraber çalışmaya dahil edilen popülasyon, kullanılan kültür yöntemleri

ve ilaç konsantrasyonlarındaki değişimler de farklı sonuçların oluşmasına sebep olabilmektedir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda en sık tek ilaca direncin INH ve SM'e karşı olduğu bildirilmiştir (3, 12). Türkiye'nin farklı bölgelerinde son senelerdeki çalışmalara bakıldığında tek başına INH, RIF ve SM ve ETM için direnç oranları % 12-18.2, % 0-10.1, % 4-15.8, % 0-6 arasında bir yer almaktadır (16-20). Çalışmamızda, elde edilen izolatlarda tek ilaç direnç oranları, INH için %3,17, RIF için 0, SM için %10,31, EMB için %3,17 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca iki ilaca dirençte INH+SM 3 (%2,38), çalışmada üç ilaca direnç saptanamazken dört ilaca dirençte ise INH+RIF+ETM+SM 3 (% 2,38) ile en yüksek oranlar gözlemlenmiştir. Çalışmamızda standart antibiyoterapi içinde en yüksek direnç SM' de saptanmıştır ve izole streptomisin direncinin yüksek olması dikkat çekmektedir. Streptomisin direnci ribozomda meydana gelen mutasyonlar ile olmaktadır, mutasyon başlıca rpsL geninde olmaktadır, rrs geni sekonder mutasyon yeridir (21). Şeklindeki literatür çalışması ile açıklanabilmektedir ki benzer çalışmalar benzer oranda SM direnci mevcuttur.

Tüberküloz tedavisinde RIF ve INH'a karşı direnç birlikteliğinin olduğu, diğer kullanılan primer ilaçlardan da bu direnç durumlarına dâhil olabildiği suşlar çoklu ilaca dirençli (ÇİD) olarak değerlendirilmektedir (4). Bununla beraber INH ve RIF en az yan etkiye sahip ve en etkili antitüberküloz ilaçlardandır (22).

Dünyada ve ülkemizde tüberküloz ilaçlarına karşı direnç önemli sorunlar oluşturur. DSÖ'nun "Küresel Tüberküloz 2018 Raporu"na Türkiye için 2017 yılında yeni ÇİD olgu oranı %3,3 olarak belirtilmiştir (23). Aydın ve ark.'nın çalışmasında ÇİD-MTK türü sayısı 10 (% 4.8) olarak bulunmuştur (11). Tüberküloz Laboratuvar Sürveyans Ağı (TuLSA) grubu tarafından 2011 yılında ülkemizdeki birçok tüberküloz laboratuvarı ve verem savaş dispanserinin katıldığı çok merkezli bir çalışmada ise tespit edilen ÇİD MTK oranı % 3.5'tir (24). Çalışmamızda izole olarak INH ve RIF direnci saptanan ÇİD-MTBK örneği bulunamamıştır. Fakat INH+RIF+ETM+SM 3 (% 2,38) örnekte direnç görülmüş olup tanımdaki ÇİD özelliklerini göstermektedir. ÇİD-TB oranı ise Türkiye ortalamasına benzer bulunmuştur. ÇİD'ne sahip izolatlar tedavide önemli soruna neden olmaktadır. Bundan dolayı tedavinin

doğru planlanması, bulaşmanın ve direnç yayılımının engellenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Sonuçlarımız eşliğinde ÇİD MTK oranının ülke geneli ortalamasının altında olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca tekli ilaç direnci açısından değerlendirildiğinde ise ETM direncindeki fazlalık literatür ile benzer bulunmuştur. Sonuçta önemli bir toplum sağlığı sorunu olan TB tedavisine direnç gelişimini ve yayılımını izlemenin, hastalığı ülkemizdeki durumunu takip edebilmek için gerekli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca direnç oranlarının doğru ve düzenli takibi, *M. tuberculosis*'in doğal olarak yavaş üremesi nedeniyle zaman alan antibiyotik duyarlılık testlerinden dolayı uygulanmak zorunda kalılabilecek olan ampirik tedavi protokollerine de katkı sağlanabilecektir. Bundan dolayı anti-TB tedavisindeki direnç gelişimini engellemek ve her hastaya uygun ve efektif bir anti-TB tedavi başlamak için kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin çalışılması ve verilerin düzenli olarak işlenmesi gerekmektedir. Bölgesel düzeyde elde edilen tüm verilerin sürekli olarak takibi ile ülkemizde başarılı bir tüberküloz sürveyans programının yürütüleceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf?ua=1
Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (ET:30.10.2017)
2. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>
Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (ET:3.07.2018)
3. Bozok T, Kayar B, Yakıcı G, ark. Klinik örneklerden elde edilen *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarının moksisfloksasin MİK değerlerinin tespiti ve moleküler analizi. *Mikrobiyol Bul.* 2019;53(3):245-53.
4. Baylan O. ilaca dirençli tüberkülozun tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2012; 32: 788-804.
5. Bektore B, Haznedaroğlu T, Baylan O, et al. Çok ilaca dirençli tüberküloz izolatlarında yaygın ilaca direncin araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2013; 47: 59-70.
6. Abubakar I, Zignol M, Falzon D, et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. *Lancet Infect Dis* 2013;13(6):529-39.
7. Nachega JB, Chaisson RE. Tuberculosis drug resistance: a global threat. *Clin Infect Dis.* 2003;36(1):24-30.
8. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi 2011, TC Sağlık Bakanlığı, http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/30102014133530tuberkuloz_tani_ve_tedavi_rehberi.pdf (Erşim tarihi:1.11.2018)
9. Babalık A, Keskin T, Erer F. ve ark. Tüberküloz; Miki Matbaacılık,2019;5
10. Kurtoğlu MG, Yüksekaya Ş, Özdemir M ve ark. Bir eğitim ve araştırma hastanesinin mikobakteriyoloji laboratuvarında direkt preparat ve kültür sonuçlarının karşılaştırılması. *Selçuk Üniversitesi Tıp Derg.* 2011;27(2):69-72.
11. Aydın F, Kaklıkkaya N. Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(1):36-42.
12. Özmen E, Aslan A, Uçar M. Erzurum Bölge Tüberküloz Laboratuvarında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. *ANKEM Derg.* 2017; 31(2): 53-8.
13. Durmaz R, Özerol İH, Durmaz B ve ark. Primary drug resistance and molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients in a population with high tuberculosis incidence in Turkey. *Microbial Drug Res.* 2003;9(4): 361-6.
14. Orhan G, Zer Y, Bayram A, Balci İ, Korkmaz G. Mikobakteriyoloji laboratuvarında incelenen örneklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2002; 32(3): 225-9.
15. 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): 31-4.
16. Artan C, Deniz E, Biraderoğlu H ve ark. Solunum yolu örneklerinden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg.* 2013;27(4):179-83.
17. Aydın O, Beğendik Cömert F, Külah C ve ark. Zonguldak ilinde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılığının BA-CTEC MGIT 960 sistemi ile belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2008;38(2):61-70.
18. Dündar D, Sönmez Taner GG. *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Klimik Derg.* 2009;22(2):52-4.
19. Ekşi F, Zer Y, Karslıgil T ve ark. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının major antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2009;39(3-4):89-93.
20. Uçar E, Kılıç A, Ceyhan İ ve ark. Ülkemizin yedi farklı bölgesinden 2003-2006 yılları arasında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının majör antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44(1):11-9.

- 21.** Acıcan T, Kaya A. Tüberkülozda direnç gelişme mekanizmaları. Tüberküloz ve Toraks.1998; 46: 12-7.
- 22.** Özkara S. Yaygın ilaç dirençli tüberküloz (YİDTB). Solunum Hastalıkları. 2007; 18: 88- 92.
- 23.** Global Tuberculosis Report 2018, World Health Organization, https://www.aidsdatahub.org/sites/default/files/publication/WHO_Global_TB_Report_2018_summary.pdf (ET: 05.11.2019)
- 24.** Sezen F, Albayrak N, Özkara Ş ve ark. Ulusal tüberküloz laboratuvar sürveyansına ilk adım; Ankara, 2011. Mikrobiyol Bul. 2015;49(2):143-55.