

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Oranları

Resistance Rates of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Strains Isolated from Clinical Specimens

Faruk AYDIN, Neşe KAKLIKKAYA, Gülçin BAYRAMOĞLU, Gülsün ÖZKUL, Kurtuluş BURUK, Uğur DİNÇ, Tuba KÖSE, Ruşen DEDE

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon.
Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Trabzon, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 13.07.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 17.09.2010

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, Ocak 2005-Mart 2010 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikobakteriyoloji Laboratuvarında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarında izoniazid, rifampisin, streptomisin ve etambutol direnç oranlarının belirlenmesidir. Çalışmaya 152 (%71.7)'si solunum sistemi örneğinden, 60 (%28.3)'ü solunum sistemi dışı örneklerden izole edilen toplam 212 *M.tuberculosis* kompleks suşu dahil edilmiştir. *M.tuberculosis* kompleks suşları, IS6110 gen bölgesine özgül primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu ile tanımlanmıştır. Her hasta için tek bir izolat çalışmaya alınmış, bu izolatların antibiyotik dirençleri MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) sistemi kullanılarak araştırılmıştır. Çalışmamızda, 212 MTC suşunun 157 (%74)'ü test edilen her dört ilaca duyarlı bulunurken, 55 (%25.9)'ünün bir veya birden fazla ilaca karşı dirençli olduğu gözlemlenmiştir. İzole edilen suşlarda tekli ilaç dirençleri izoniazid için %6.1, rifampisin için %0.5, streptomisin için %5.2, etambutol için %2.4 olarak tespit edilmiştir. En az izoniazid ve rifampisine direnç gösteren çok ilaca dirençli *M.tuberculosis* kompleks sayısının 10 (%4.8) olduğu belirlenmiştir. Bulgularımız, hastanemize başvuran hastalarda gerek tek ilaca dirençli, gerekse çok ilaca dirençli tüberküloz olgularının daha önce bölgemizde yapılan çalışmalarda elde edilen oranlara göre daha düşük, Sağlık Bakanlığı verilerinde belirtilen Türkiye ortalamaları ile benzer olduğunu göstermektedir. Bölgesel düzeyde elde edilen bu verilerin sürekli olarak takibinin, ülkemizde başarılı bir tüberküloz sürveyans programının uygulanmasına büyük katkı sağlayacağı görüşüne varılmıştır.

Anahtar sözcükler: *Mycobacterium tuberculosis* kompleks; direnç; izoniazid; rifampisin; streptomisin; etambutol.

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Faruk Aydın, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 61080, Trabzon, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 462 377 5454, **E-posta (E-mail):** faraydin@yahoo.com

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate isoniazid, rifampicin, streptomycin and ethambutol resistance rates of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains isolated from clinical specimens in the Mycobacteriology Laboratories of Karadeniz Technical University Hospital between January 2005-March 2010. A total of 212 *M. tuberculosis* complex strains, 152 (71.7%) of which were isolated from respiratory specimens and 60 (28.3%) from non-respiratory system specimens, were included to the study. *M. tuberculosis* complex strains were determined by polymerase chain reaction using primers specific for the IS6110 gene region. Single isolate of each patient were enrolled in the study. Antituberculosis drug susceptibility testing was performed by BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, USA). Of the 212 isolates, 157 (74.05%) were susceptible to all of the four antimycobacterial agents while 55 (25.9%) were found resistant to one or more of the drugs. The monodrug resistance rates were found as 6.1% for isoniazid, 0.5% for rifampicin, 5.2% for streptomycin, and 2.4% for ethambutol. The number of multidrug resistant isolates characterized with resistance to isoniazid and rifampicin were 10 (4.8%). Our findings indicated that the rates of mono and multidrug resistant *M. tuberculosis* complex strains were significantly lower than the rates previously reported from our region and similar to the average country-base resistance rates reported by the Ministry of Health. Continuous monitoring of *M. tuberculosis* antimicrobial resistance at regional level would greatly aid to the success of the tuberculosis surveillance program in Turkey.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis* complex; resistance; isoniazid; rifampicin; streptomycin; ethambutol; Turkey.

GİRİŞ

Tüberküloz insanlık tarihinin en eski ve en yaygın bulaşıcı hastalıklarından biridir¹. Dünya nüfusunun üçte birinin tüberküloz basili ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir². Tüberküloz ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Türkiye’de 2007 yılı itibariyle 19.694 kayıtlı tüberküloz olgusu bulunduğu rapor edilmiştir³.

Tüberküloz tedavisinin en önemli sorunu *Mycobacterium tuberculosis*’in doğal ilaç direncidir. Bakterinin çok tabakalı hücre duvarı ve çok ilaca etkili dışa-atım (eflüks) pompaları, doğal direncin en önemli nedenleridir^{4,5}. Ayrıca, uygun olmayan tedavi rejimleri ve tedaviye uyumsuzluklara bağlı olarak kromozomal genlerde oluşan çeşitli mutasyonlar nedeniyle edinsel ilaç direnci de oluşabilmekte ve tüberküloz tedavisinde kullanılabilen az sayıda ilacın da kullanılabilirliğini sınırlamaktadır⁶.

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar başlıca iki grupta incelenebilir. Bunlardan primer ilaçlar; isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA), etambutol (ETM), streptomisin (SM) ve tiasetazon (T)’dur. Rifabutin, rifapentin, sikloserin, etiyonamid, amikasin, kanamisin, kapreomisin ve paraaminosalisilik asit, levofloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin gibi daha toksik ve daha zor tolere edilebilen ilaçlar ise sekonder ilaçlar grubunda yer almaktadır⁷. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) tüberkülozun başlangıç tedavisinde primer ilaçların kombine olarak kullanılmasını önermektedir⁸.

M. tuberculosis’te oluşan kromozomal mutasyonlar tek basamaklı, rastgele ve spontan olup, genellikle tek ilaca karşı direnç oluşumuna neden olur. INH, RIF, SM ve ETM için spontan direnç oranları sırasıyla 10^{-6} , 10^{-8} , 10^{-5} ve 10^{-6} olarak belirlenmiştir. Direnç olu-

şumuna neden olabilen mutasyon bölgeleri birbirlerinden farklı olduğundan iki ilaca birden spontan direnç gelişmesi, olasılıkların çarpımına eşittir. Bu şekilde birden fazla ilaca dirençli bakteriler ortaya çıkabilmektedir. En az INH ve RIF'a birlikte direnç olması durumu çok ilaca dirençli (ÇİD) tüberküloz olarak adlandırılmaktadır⁹.

İlaça direnç sürveyansının yapılması tüberküloz kontrol ve tedavi programlarının temelini oluşturur. Ülkemizde tüberküloz direncinin belirlenmesi amacıyla yapılmış olan geniş kapsamlı sürveyans çalışmaları bulunmamakla birlikte, çeşitli bölgeler ve illerdeki direnç oranlarının bildirildiği raporlar mevcuttur⁹. Literatürde bölgemizde son yıllarda izole edilen *M.tuberculosis* suşlarındaki ilaç dirençleri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, laboratuvarımızda izole edilen *M.tuberculosis* kompleks izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlardan INH, RIF, SM ve ETM'ye tekli ve çoklu direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2005-Mart 2010 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikobakteriyoloji Laboratuvarına gönderilen, tüberküloz ön tanısı alan hastalara (64 kadın, 148 erkek; yaş ortalaması: 45.9 ± 20.8 yıl) ait örnekler dahil edildi. Steril vücut sıvıları pH'sı ayarlanarak; florası bulunan ya da başka mikroorganizmalar tarafından kontamine olduğu düşünülen örnekler (balgam, ağız mide suyu, laringeal sürüntü, bronkoalveoler lavaj sıvısı, idrar, dışkı, cilt ve yumuşak doku, apse aspirasyonu vb.) ise N-asetil L-sistein sodyum hidroksit (NALC-NaOH) yöntemi ile dekontamine ve homojenize edilerek Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerine ve BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) sistemine ekildi. Üreme olan besiyerlerinden örnek alınarak Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyama yapıldı. Asido-rezistan boyanan basillerden DNA ekstraksiyon kiti (QIAamp DNA Mini Kit, Qiagen, Germany) kullanılarak DNA izole edildi. *M.tuberculosis* kompleks (MTC) ve atipik mikobakteri ayırımı için *IS6110* gen bölgesine özgül primerler (Mt-1; 5'-CCTGCGAGCGTAGGCGTCCG-3' ve Mt-2; 5'-CTCGTCCAGCGCCGCTTCGG-3') kullanılarak, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gerçekleştirildi. PCR ile pozitif olarak bulunan suşlar MTC olarak belirlendi¹⁰.

Bir hastanın bir yıl içerisinde birden fazla örneğinde üreyen izolatına antibakteriyel duyarlılık testi yapılmış ise bu hastanın ilk izolatı; balgam ile birlikte başka klinik örneklerden izole edilen *M.tuberculosis* suşları varsa balgamdan izole edilen suşlar çalışmaya alındı.

MTC suşlarının dört primer antitüberküloz ilaca (INH, SM, ETM, RIF) direnç oranları BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) sistemi kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmamızda, laboratuvarımıza gönderilen 5931 örnekten 341 (%5.7)'inde MTC üremesi tespit edilmiştir. Her hastadan tek bir izolat alınarak toplam 212 örnek için antibiyotik duyarlılık testi yapılmıştır. Bu suşların 152 (%71.7)'si solunum sistemi, 60 (%28.3)'ü solunum sistemi dışı örneklerden izole edilmiştir (Tablo I).

Tablo I. Antibiyotik Duyarlılık Testi Yapılan MTC Suşlarının İzole Edildiği Örneklerin Dağılımı

| | Örnek tipi | Sayı (%) |
|-------------------------------|-----------------------|------------|
| Solunum sistemi örnekleri | Balgam | 104 (49.1) |
| | Bronkoalveoler lavaj | 38 (17.9) |
| | Torasentez sıvısı | 10 (4.7) |
| Solunum sistemi dışı örnekler | Apse | 21 (9.9) |
| | Ameliyat materyali | 16 (7.5) |
| | Beyin omurilik sıvısı | 8 (3.8) |
| | İdrar | 4 (1.9) |
| | Parasentez sıvısı | 4 (1.9) |
| | Eklem sıvısı | 3 (1.4) |
| | Açlık mide sıvısı | 4 (1.9) |
| Toplam | | 212 |

MTC: *M.tuberculosis* kompleksi.

Tablo II. MTC İzolatlarının Tek ve Çok İlaça Direnç Oranları (n= 212)

| Direnç tipi | Direnç saptanan ilaçlar | Sayı (%) |
|-------------------|-------------------------|-----------|
| Tek ilaca direnç | INH | 13 (6.1) |
| | RIF | 1 (0.5) |
| | SM | 11 (5.2) |
| | ETM | 5 (2.4) |
| İki ilaca direnç | INH + RIF | 4 (1.9) |
| | INH + ETM | 2 (0.9) |
| | SM + INH | 10 (4.7) |
| | SM + RIF | 1 (0.5) |
| Üç ilaca direnç | INH + RIF + SM | 3 (1.4) |
| | INH + RIF + ETM | 1 (0.5) |
| | INH + SM + ETM | 2 (0.9) |
| Dört ilaca direnç | INH + RIF + SM + ETM | 2 (0.9) |
| Toplam | | 55 (25.9) |

MTC: *M.tuberculosis* kompleksi, INH: İzoniazid; RIF: Rifampisin; SM: Streptomisin; ETM: Etambutol.

İzole edilen MTC suşlarının antitüberküloz duyarlılık testleri sonucunda 157 suş test edilen tüm ilaçlara duyarlı bulunurken, 55 suş için bir veya birden fazla ilaca karşı direnç gözlenmiştir. Tek ilaca ve birden fazla ilaca direnç oranları Tablo II'de gösterilmiştir. Çalışmamızda en az INH ve RIF'a direnç gösteren ÇİD MTC suş sayısı 10 (%4.8) olarak tespit edilmiştir. Tekli ya da çoklu ilaç direnci gözetmeksizin INH, RIF, SM ve ETM için hesaplanan toplam direnç oranları ise sırasıyla; %17.5 (n= 37), %5.7 (n= 12), %13.7 (n= 29) ve %5.7 (n= 12) olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Bir toplumda tüberküloz hastalarının erken tespiti, bu hastalara uygun tedavi programlarının uygulanması ve tedavinin takibi, tüberküloz kontrol programlarının en

önemli unsurlarındandır. Bu nedenle MTC grubu bakterilerin üretilmesi ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması, uygun tedavi rejimlerinin belirlenmesinde büyük öneme sahiptir^{11,12}.

Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde bulunan laboratuvarımızda, kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlanma süresini LJ besiyerine göre daha aza indiren otomatize sistemler kullanılmaktadır. Bu sistemler ile laboratuvarımıza yaklaşık beş yıllık bir süre içinde tüberküloz ön tanısı ile gönderilen örneklerin %5.8'inde kültür pozitifliği elde edilmiştir. Benzer bir otomatize sistem olan BACTEC 460TB kültür sistemi kullanılarak yapılmış olan, Türkiye'de altı farklı bölgeden, altı üniversite hastanesinin katıldığı bir çalışmada bu oran %6.1 olarak bulunmuştur¹³. Baylan ve arkadaşlarının¹⁴ Ankara'da yaptığı çalışmada da BACTEC 460TB kültür sistemi kullanılmış, bu oran %5.9 olarak tespit edilmiştir. Bizim sonuçlarımız da bu çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en çok balgam örneklerinde üreme görülmüş, ayrıca bronkoalveoler lavaj, torasentez ve parasentez sıvısı, apse, ameliyat materyali, beyin omurilik sıvısı, idrar, eklem sıvısı ve aklık mide suyundan da MTC suşları izole edilmiştir. Bölgemizde MTC suşlarında antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesine yönelik az sayıda rapor mevcuttur. Arseven ve arkadaşlarının¹⁵ 1985-1990 yılları arasında Giresun, Trabzon, Rize, Artvin ve Gümüşhane illerini kapsayan çalışmasında, 1388 kültür pozitif tüberkülozlu hastanın 564 (%40.6)'ünde INH, RIF ve EMB'den herhangi birine karşı direnç saptanmış; ilaçların her birine karşı toplam direnç oranları INH, RIF, SM ve ETM için sırasıyla %29.6, %17.1, %23.3 ve %8.8 olarak bildirilmiştir. Saral ve arkadaşlarının¹⁶ yaptığı çalışmada ise hastanemiz laboratuvarında 1998-2004 yılları arasında izole edilen suşlarda direnç oranları INH, RIF, SM ve ETM için sırasıyla %24.6, %15.8, %9.9 ve %18.8 olarak bulunmuştur. 2005-2010 yılları arasında izole edilen suşlardaki direnci belirlemek amacıyla yaptığımız bu çalışmada ise, tekli ilaç dirençleri INH için %6.1, RIF için %0.5, SM için %5.2, ETM için %2.4 olarak tespit edilmiştir. Bu üç çalışmadan elde edilen verilere göre, bölgemizde 1990'lı yılların sonlarında artan tekli ilaç dirençlerinin tekrar düşme eğiliminde olduğu görülmektedir. Türkiye'nin diğer bölgelerinde son yıllarda yapılan çalışmalarda da tek başına INH, RIF, SM ve ETM için direnç oranları %2-14, %0-10, %0-7, %0-3 oranları arasında bildirilmektedir¹⁷⁻²⁷. Bizim çalışmamızda da tekli ilaç dirençleri bu oranlar arasında bulunmuştur. INH direncinin diğer ilaç dirençlerine göre daha fazla bulunmasının, bu ilacın sadece tedavi amaçlı değil, aynı zamanda profilaktik amaçlı da yaygın olarak kullanımından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda, 25 (%11.8) izolatta birden fazla ilaca karşı direncin olduğu görülmüştür. Bunlardan 10 (4.7)'unun en az INH ve RIF'a dirençli olduğu tespit edilmiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde tüm tüberküloz olguları göz önüne alındığında ÇİD tüberküloz %5.1 oranındadır. Arseven ve arkadaşları¹⁵ birden fazla ilaca karşı direnç oranını %22.4 olarak bulmuşlar, ÇİD olan suşların oranını ise %13 olarak bildirmişlerdir. Saral ve arkadaşları¹⁶ ise ÇİD MTC oranını %14.7 olarak rapor etmektedirler. Elde edilen bu veriler ışığında, bölgemizde son yıllarda ÇİD MTC oranının önceki yıllara göre düşüş gösterdiği ve ülkemiz ortalaması ile uyumlu olduğu dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak; hastanemize başvuran hastalarda gerek tek gerekse çok ilaca dirençli tüberküloz olgularının Sağlık Bakanlığı verilerinde belirtilen Türkiye ortalamaları ile benzer oranlarda olduğu görülmüştür. Başarılı bir tüberküloz süreyans programı için bu verilerin her bölgede sürekli olarak takibinin uygun olacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Çelenk M. Tüberküloz epidemiyolojisi. Türk Klin Tıp Bilimleri Derg 1994; 14(6): 391-403.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control - epidemiology, strategy, financing. WHO Report 2009. WHO/HTM/TB/2009.411. Geneva, 2009. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en/index.html
3. Türkiye'de Verem Savaşı 2009 Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, 24 Mart 2009. Ankara.
4. De Rossi E, Aínsa JA, Riccardi G. Role of mycobacterial efflux transporters in drug resistance: an unresolved question. FEMS Microbiol Rev 2006; 30(1): 36-52.
5. Jarlier V, Nikaido H. Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to antibiotics. FEMS Microbiol Lett 1994; 123(1-2): 11-8.
6. Heym B, Honoré N, Truffot-Pernot C, et al. Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. Lancet 1994; 344(8918): 293-8.
7. Almeida da Silva P, Aínsa JA. Drugs and drug interactions, pp: 593-633. In: Palomino JC, Leao SC, Ritacco V (eds), Tuberculosis 2007, from Basic Science to Patients Care. 2007. Available from: <http://www.tuberculosisistextbook.com/tb/drugs.htm>
8. WHO/CDC/TB/2003.313 Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, third edition-Revision approved by STAG, June 2004.
9. Durmaz R. *Mycobacterium tuberculosis*'de direnç sorunu. ANKEM 2005; 19(2): 107-10.
10. van Staden M, van der Ryst E, Attwood EM, Hendricks ML, Joubert G, Weich DJ. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in serum samples using the polymerase chain reaction. J Infect 1998; 36(3): 273-7.
11. Öger O, Karagöz T. Tüberküloz Epidemiyolojisi ve Ülkemizdeki Durum, s: 67-80. 1992. Türkiye Ulusal Verem Savaş Dernekleri Federasyonu Başkanlığı Yayınları, Erol Ofset, İstanbul.
12. Bicmen C, Gunduz AT, Coskun M, et al. Molecular identification and characterization of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates by line probe assay: an approach for rapid diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis. Lett Appl Microbiol 2008; 47(3): 214-20.
13. Hascelik G, Ercis S, Özakin C, et al. Is *Mycobacterium tuberculosis* still a problem in Turkey? American Society for Microbiology 100th General Meeting, 20-24 May 2001. Florida, USA. Abstract Book, p: 235.
14. Baylan O, Kısa Ö, Albay A, Doğançlı L. Mikobakteriyoloji laboratuvarımızda 2002 yılında tüberküloz olgularından izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTC) suşları ve antitüberküloz ilaç duyarlılık sonuçları. Gülhane Tıp Derg 2003; 45(3): 256-62.
15. Arseven O, Eraksoy H, Uzun Y ve ark. Doğu Karadeniz Bölgesinde tüberküloz ilaçlarına direnç durumu. Klinik Dergisi 1995; 8(2): 63-7.
16. Saral Bayraktar Ö, Sucu N, Aktöz Boz G, Erdem M, Köksal İ. 442 *Mycobacterium tuberculosis* suşunda BAC-TEC yöntemi ile ilaç direncinin araştırılması. Toraks Derg 2007; 8(3): 174-8.
17. Şenol G, Kömürçüoğlu B, Kömürçüoğlu A. *Mycobacterium tuberculosis* kökenlerinin antitüberküloz ilaçlara direnç durumu. Enfeksiyon Derg 2004; 18(4): 441-5.
18. Şenol G, Coşkun M, Biçmen C, Erer OF. Aktif akciğer tüberkülozlu hastalardan izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kökenlerinin ilaç direnç oranlarının değerlendirilmesi. Klinik Dergisi 2006; 19(2): 71-4.
19. Karadağ A, Tokaç M, Güvenli A, Sünbül M, Günaydın M, Saniç A. Klinik örneklerden izole edilen tüberküloz basilli kompleksinin majör antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. ANKEM 2004; 18(4): 189-92.
20. Esen N, Gündüz AT. Dokuz Eylül Üniversitesi'nde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarında ilaç direnci (2000-2002). Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33(4): 337-42.

21. Aydın O, Beğendik Cömert F, Külâh C, Aktaş E, Sümbülođlu V. Zonguldak ilinde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlığının BACTEC MGIT 960 sistemi ile belirlenmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2008; 38(2): 61-70.
22. Zer Y, Çiçek H, Mehli M, Bayıl S, Balcı İ. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2004-2006 yılları arasında tüberküloz hastalarından soyutlanan mikobakterilerin antitüberküloz ilaç direnci. Klimik Dergisi 2007; 20(1): 20-2.
23. Orhan G, Zer Y, Balcı İ, Bayram A, Korkmaz G. Mikobakteriyoloji laboratuvarında incelenen örneklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002; 32(3-4): 225-9.
24. Yaylı G, Sözen H, Ağalar C. Isparta yöresinden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33(1): 24-30.
25. Dünder D, Taner GS. *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. Klimik Dergisi 2009; 22(2): 52-4.
26. Gonlugur U, Bakici MZ, Gonlugur TE, Hasbek M. Resistance rates to antituberculous drugs in Sivas province. Mikrobiyol Bul 2007; 41(3): 459-63.
27. Ucar E, Kilic A, Ceyhan I, et al. Resistance rates to major anti-tuberculosis drugs in *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from seven different regions of Turkey in 2003-2006 period. Mikrobiyol Bul 2010; 44(1): 11-9.