

Yeni ve Önceden Tedavi Almış Akciğer Tüberkülozlu Olgularda İlaç Dirençleri

Drug Resistance in Pulmonary Tuberculosis; in New and Previously Treated Cases

Berna Kömürçüoğlu, Güneş Şenol*, Günseli Balcı, Enver Yalnız, Emel Özden
İzmir Dr. Suat Seren Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği ve *Bakteriyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışma, İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinin bir servisinde izlenen yeni ve eski akciğer tüberkülozlu olgularının tüberküloz (TB) ilaçlarına karşı direnç oranlarının belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

Yöntem: Aktif akciğer tüberkülozu olan 387 erkek hastanın 1999-2004 yılları arasındaki bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir. Olgular, balgam yayma, kültür, anti-tüberküloz duyarlılık test sonuçlarına, klinik özelliklerine, balgamda basil konversiyonu süresi ve hastanede kalış süresine, uygulanan tedavilerine göre dört tedavi grubuna ayrılmış, kültür sonuçlarına ulaşılabilen yeni (Grup I), yeniden tedavi alan (Grup II) ve kronik (Grup IV) olarak çalışmaya alınırken, yayma ve kültür negatif ve akciğer dışı Tb'yi içeren grup III çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulgular: Kültür sonuçlarına ulaşılan 297 olgu değerlendirmeye alınmış, olguların 231'i (%77) yeni (grup I), 53'ü (%17.7) yeniden tedavi (grup II), 13'ü (%4.3) olgu kronik (Grup IV) olarak gruplanmıştır. Çalışmaya alınan grupların izoniasid (H), rifampisin (R), etambutol (E) ve streptomisine (S) karşı direnç oranları ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Sonuç: Yeni olgularda herhangi bir ilaca direnç %7.8, yeniden tedavi olgularında % 58.5, kronik olgularda ise %100 bulunmuştur. H, R, E ve S dirençleri ise sırasıyla % 4.3, % 4.2, % 2.6, % 3.4; % 30.1, % 41.5, % 11.3, % 24.5; % 92.3, %100, % 53.8, % 61.5 olarak bulunmuştur. Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) oranları ise % 2.16, % 11.3 ve % 92.3 olarak saptanmıştır. (*Akciğer Arşivi 2007; 8: 117-21*)

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, yeni olgu, önceden tedavi görmüş olgu, ilaç direnci, çok ilaca dirençli tüberküloz

Summary

Objective: This study was planned to determine the resistance rates against tuberculosis (TB) drugs in pulmonary tuberculosis patients in a ward of İzmir Chest Diseases and Surgery Research Hospital. Data of 387 hospitalised male patients with active pulmonary tuberculosis between 1999-2004 were evaluated retrospectively.

Method: The patient TB groups were decided as new (group I), retreatment (Group II), smear-culture negative pulmonary TB and ekstrapulmonary TB (Group III) and chronic (Group IV) according to sputum smear and cultures, anti-tuberculous drugs susceptibility tests, clinical features, the time elapsed for conversion of sputum to negative and hospitalisation time. Because of the culture negativity, Group III was excluded from the study.

Results: Drug resistance rates of isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin were calculated separately for each group. It was considered that 231 of cases (77 %) were new (Group I), 53 (17.8%) were retreatment (Group II), 13 (4.3 %) were chronic cases (Group IV) of 291 culture positive cases whose culture data was found. Resistances to any drugs were found % 7.8 in new cases, % 58.5 in retreatment cases and % 100 in chronic cases.

Conclusion: H, R, E and S resistance rates were detected in new, retreatment and chronic cases as 4.3%, 4.2 %, 2.6 %, 3.4 %; 30.1 %, 41.5 %, 11.3 %, 24.5 %; 92.3 %, 100 %, 53.8 %, 61.5 % respectively. MDR-TB rates were found 2.16 %, 11.3 % and 92.3 %. (*The Archives of Lung 2007; 8: 117-21*)

Key words: Tuberculosis, new case, previously treated case, drug resistance, multidrug resistance

Giriş

Tüberküloz (TB), M. tuberculosis complex olarak tanımlanan bir grup mikobakteri tarafından oluşturulan, çok değişik klinik görünümlere sahip kronik, granülatöz bir enfeksiyondur.

Hastalığın oluşumundan %97-99 oranında M. tuberculosis sorumludur. Olguların % 80' inden fazlası akciğer tüberkülozudur (1,2).

TB günümüzde en yaygın görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. Dünya nüfusunun 1/3'ünü oluşturan 1.7 milyar insan

TB basili ile enfekte olup bunların büyük çoğunluğunu geliştirmekte olan ülkelerdeki insanlar oluşturmaktadır (3-5).Tüm dünyada 20 milyondan fazla TB hastası bulunduğu düşünülmektedir. 2005 yılında 8,8 milyon yeni hasta eklenmiştir , bunların 7,4 milyonu Afrika ve Asya kaynaklıdır. Aynı yıl total 1.6 milyon insan tüberküloz hastalığından ölmüş, bunların 195 binini HIV'li hastalar oluşturmuştur (4).Dünyadaki tüm ölümlerin %7'sinden ve gelişmekte olan ülkelerdeki ölümlerin %26'sından TB sorumludur (1-4).

Ülkemizde de dünyadaki gelişmelere paralel olarak, yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren yeni kombinasyon tedavilerinin kullanılmaya başlamasıyla TB kontrol altına alınmaya başlanmış ancak beklentilerin aksine TB hastalığı 1985 yılından itibaren tüm dünyada yeniden artış göstermiştir. Uygulanan tüberküloz kontrol programlarında gevşeme, hastalık için bütçeden daha az para ayrılması, araştırmaların durdurulması, hastalığın sorun olduğu bölgelerden gelen göçmenlerin etkisi hastalığın yayılması yanı sıra AIDS hastalığı ve artan dirençli tüberküloz enfeksiyonları bu artışa neden olan başlıca faktörler olmuştur (2, 5). T.C.Sağlık Bakanlığı VSD raporuna göre 2005 yılında yeni olgu yüz binde 26, tüm tüberkülozlu olgu oranı yüz binde 28,5 dur. (3). Ülkemizde sağlık bakanlığı 2005 VSD verilerine göre yeni , eski olgularda ve tüm olgularda direnç oranları; izoniazid (H) % 9, % 27.4 ve %11.5, rifampisine (R) % 4.4 , % 21 ve %6.7, etambutol (E) % 3, % 10 ve % 4, streptomisin (S) % 7, %15 ve 8.1, ÇİD (Çok ilaca dirençli tüberküloz) %3.1, % 17.7 ve % 5.1 olarak bildirilmiştir (4). Bu çalışmada, bir bölge hastanesinin bir servisinde beş yıl süresince tedavi gören olgularda anti-TB ilaçlara karşı direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

800 yataklı İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesinde 1999-2004 yılları arasında tüberküloz servisindeki aktif akciğer tüberkülozlu 387 erkek olgunun H, R, E ve S'e karşı dirençleri retrospektif olarak araştırılmıştır. Olgular, balgam yayma, kültür, anti-tüberküloz duyarlılık test sonuçlarına, klinik özelliklerine, balgamda basil konversiyonu süresi ve hastanede kalış süresine göre yeni, yeniden tedavi alan ve kronik olarak üç gruba ayrılmışlardır. Her grubun H, R, E ve S karşı direnç oranları ayrı ayrı hesaplanmıştır. Olguların 317'si yeni, 57'si yeniden tedavi, 13'ü olgu kronik olarak değerlendirilmiştir.

Olgu tanımları ve tedavileri Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) "treatment of tuberculosis; guidelines for national programmes" rehberine göre yapılmıştır (6). Buna göre;

Yeni olgu: Önceden tüberküloz tedavisi almamış ya da bir aydan kısa süreli almış olgu.

Relaps: Tam doz tedavisi tamamlanmış olgunun tedavi sonrasında yeniden yayma olumlu hale gelmesi.

Tedavi başarısızlığı: Hastanın tedavi altındayken beşinci ayın sonunda yaymasının olumlu kalması veya yeniden olumlu olması.

Tedaviye ara verme: Hastanın tedavisini iki ay ya da daha uzun süre terk etmesi durumudur.

Kronik olgu: Hastanın gözetim altında yeniden tedavi süresi bitiminde yayma olumlu kalması veya yayma olumlu hale geçmesidir.

Mikrobiyolojik yöntem olarak, balgam yayma boyamaları için Kinyoun yöntemi, kültürler için Löwenstein-jensen besiyeri (L-J) kullanılmıştır. Balgam dekontaminasyon-homojenizasyon işlemi için NALC-NaOH yöntemi uygulanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testi için L-J üzerinde proporsiyon metodunun ekonomik varyantı olan kritik konsantrasyonda kritik proporsiyon yöntemi kullanılmıştır (7, 8). Antibiyotik duyarlılık testleri en az iki kez çalışılmıştır. Duyarlılık sonuçlarında tedavi süresince değişiklik görülen hastaların olgu tanımı aldığı ilgili yatışlarındaki ilk elde edilen duyarlılık sonuçları çalışmaya alınmıştır.

Olguların direnç tanımları aşağıda yapılmıştır (4 , 9, 10):

Herhangi bir ilaca direnç: Birinci sıra anti-tüberküloz ilaçların herhangi birine karşı saptanan toplam direnç.

Tekli direnç: Birinci sıra anti-tüberküloz ilaçların yalnızca birine karşı oluşmuş direnç.

Çoklu ilaç direnç: İki ya da daha fazla ilaca karşı saptanan direnç.

Çok ilaca dirençli TB: Çoklu ilaç direncinin özel bir şeklidir. H ve R direncinin birlikte bulunduğu tüm direnç kombinasyonlarını gösterir.

Yeni olgularda direnç: Daha önce hiç ilaç almamış veya bir aydan daha kısa süreli ilaç kullanmış hastada saptanan ilaç direnci.

Tedavi almış hastalarda direnç: En az bir ay anti-tüberküloz ilaç kullanmış hastada karşılaşılan ilaç direnci.

Kombine direnç: Yeni ve önceden tedavi almış tüm olgularda saptanan toplam direnç.

İstatistik için kişisel bilgisayarda SPSS programında Ki-kare testi uygulanmıştır (11).

Bulgular

Çalışma kapsamındaki beş yıllık sürede aktif akciğer tüberkülozu tanısıyla kliniğimizde 387 erkek olgu hasta izlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 23±5'tir.

387 olgunun dosya, yayma ve kültür sonuçları retrospektif olarak incelenmiş, tedavi kategorilerine göre % 69 (n=268)'si birinci kategori (yeni olgu)'de yoğunlaşmaktadır. Olguların %14,7 (n=57)'si ikinci kategori, (n=49) %12.6 sı üçüncü kategoride ve %3.3 (n=13) dördüncü kategorideki eski olguları oluşturmuştur.

Tüm olguların %70'inde (n=273) yayma ve kültür olumlu bulunmuştur. Olguların % 16.7 (n=65)'si yayma olumsuz, kültür olumlu; %12.6 (n=49)'sı hem yayma hem kültür olumsuz saptanmıştır. Kültür olumluluğu olan 338 hastanın 297'sinin antibiyogram test sonuçları mevcuttur. Diğer 41 olgunun test sonuçları antibiyogramda yetersiz üreme, ürememe ve kontaminasyon gibi nedenlerle elde edilememiştir.

Olgular yayma ve kültür sonuçları, radyolojik ve tedavi özellikleriyle, Tb tedavi kategorilerine göre Tablo 1'de gösterilen gruplara ayrılmış, grup III (n=49 olgu) (yayma olumsuz akciğer Tb ve akciğer Tb dışı hastalık) ve kültür sonuçlarına ulaşılamayan 41 olgu çalışma dışı bırakılmıştır. Antibiyogram sonuçlarına ulaşılan 297 olgu grup I 231 olgu (% 77), grup II 53 olgu (%.18) ve grup IV 13 (%4.3) olgunun direnç oranları değerlendirmeye alınmıştır.

Olguların antibiyogramlarda saptanan direnç oranları Tablo 2'de izlenmektedir.

Tartışma

TB'de ilaç direnci anti-tüberküloz ilaçların kullanılmaya başlanmasıyla gündeme gelen ve günümüzde de artarak devam eden bir sorundur. İlaç direncinde artma yüksek morbidite, mortalite ve tedavi maliyetinde ciddi bir artışa yol açmaktadır (10,12).

Dünyada ve ülkemizde ilaç direncinin son ulaştığı duruma ait bir çok geniş kapsamlı çalışmalar mevcuttur (13-16). DSÖ 1994-2001 arasında 77 ülkeyi kapsayan üç fazlı bir sürveyans çalışması yapmıştır (9,15,16). Bu küresel çalışmanın son fazının sonuçları ile hasta grubumuzun sonuçları karşılaştırılınca bazı parametrelerde ortalamaların üzerinde direnç oranları izlenmektedir. Küresel sürveyans çalışmasında herhangi bir ilaca direnç yeni olgularda %2-41 (median değer % 10.4); eski olgularda %5.3-100 (median değer % 36) arasında saptanmıştır. Bizim yeni olgularımızda herhangi bir ilaca direnç %7.8, yeniden tedavi alan olgularımızda %58.5 ve kronik olgularda % 100 olarak bulunmuştur. Bu parametre ülkemizde yeni olgularda % 14-27; eski olgularda %37-66 arasında bildirilmektedir.

DSÖ çalışmasında yeni olgularda H direncinde median değer %7.3; eski olgularda % 29.7 olarak izlenmektedir (9). Ancak olgularımızda primer direnç %4.3 ile dünya ortalamasının altında kalırken, eski olgu gruplarında % 30.1 ve 92.3 gibi çok yüksek değerler göstermektedir. H tekli direnci ise yeni olgularda DSÖ çalışmasının altında (% 2.6); eski olgularda ise üzerinde (% 4) kalmaktadır. Ülkemizde H direnci genel olarak yüksek bildirilmektedir. Sağlık bakanlığı 2005 VSD verilerine göre yeni , eski olgularda direnç oranları; INH % 9, % 27.4 olarak bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda genel olarak primer direnç % 5-12, sekonder direnç % 8-35 arasında rapor edilmektedir. (4, 17-20).

Primer R ve S direnci dünya genelinde daha az sıklıkta rastlanılan bir olaydır. Ancak çalışmamızda yeni olgularda % 4.2 ve % 3.4; eski olgularda % 41.5 ve % 24.5 sıklıkta R ve S dirençleri izlenmiştir. Direnç oranlarımız 2005 VSD verileriyle karşılaştırıldığında çalışmamızda yeni olgularda SM direncinin (%3.4- %7 VSD) daha düşük olduğu ancak toplam dirençte (SM için % 9.7- % 8.1) çok fazla farklılık olmadığı izlendi .

RİF direnci yeni olgularda VSD verilerine yakinken, toplam RİF direncimiz VSD verilerinden daha yüksek saptandı bu kronik vakalardaki çok yüksek RİF direncine bağlanabilir (4). DSÖ çalışmasında bu grup hastada R ve S dirençlerinin medyan değeri % 1.4 ve % 6.3 eski olgularda ise % 8.7 ve % 11.4 olarak bildirilmektedir. R direnci eski ve yeni olgularda hem toplam hem de tekli direnç parametrelerinde küresel çalışma medyan değerinin üzerinde; S ise yeni olgularda düşük eski olgularda yüksek oranlar göstermektedir. Ülkemizde ise çeşitli çalışmalarda yeni olgularda R direnci % 3-9, S direnci ise % 10-16 olarak, eski olgularda ise % 10.5-32 ve % 18-30 olarak belirtilmektedir (14-20). Ülkemizde sağlık bakanlığı 2005 VSD verilerine göre yeni , eski olgularda RİF direnci % 4.4 , % 21, SM % 7, %15 olarak bildirilmiştir (4).

E dirençlerinde çalışma sonuçlarımızda, dünya ortalamasına göre hem yeni (%0.3) ve eski olgularda (% 3.5) göre yükseklik görülmektedir. Sağlık bakanlığı 2005 VSD verilerine göre yeni, eski olgularda ve tüm olgularda direnç oranları (EMB % 3, % 10) çalışmamız sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda Türkiye'de yeni olgularda % 1-3, eski olgularda % 3-14 arasında EMB direncinden bahsedilmektedir (14, 17, 20). Grup IV'deki kronik olgularımızın % 92.3 ÇİD-TB olgulardır. Tek bir hasta ÇİD paterni göstermemektedir. Yeniden tedavi grubunda ise % 11.3; yeni olgularda % 2.2 ÇİD-TB vardır. DSÖ'nün çalışmasının 1996-99 bölümündeki ikinci fazında, yeni olgularda ÇİD-TB % 1; eski olgularda %10.7; 1999-2002 fazında ise yeni olgularda % 1.1, eski olgularda % 7 medyan

Tablo 1. Hasta gruplarında tedavi planları

TB Tedavi Kategorisi	TB olguları	Tedavi kategorilerine göre olgu sayıları	Kültür sonuçlarına göre değerlendirmeye alınan olgular	Tedavi Rejimleri
		N=387 (%)	N= 297	2 HRZE(S) / 4HR
Grup I	Yeni yayma (+) akc-TB, Yeni yayma (-) akc-TB, Yaygın parenkim tutulumu olan akc-TB. Birlikte ciddi HIV veya ciddi akc-dışı TB olması	268 (%69)	231 (%77)	
Grup II	Yeni yayma (+); relaps, tedavi başarısızlığı, tedaviyi terkten dönen	57 (%14.7)	53 (%17.8)	2 HRZES / 1 HRZE / 5 HRE
Grup III	Yeni yayma olumsuz akciğer-TB (kategori 1 dışında) Akciğer dışı TB'nin az ciddi şekilleri	49 (%12.6)	0 (*Çalışmaya alınmadı)	2 HRZE
Grup IV	Kronik Olgular	13 (%3.3)	13 (%4.3)	Daha önce kullanılmamış en az beş minör ilaç kombinasyonu
Z- Pirazinamid				

prevalans değeri bildirilmektedir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda % 0.7-7 primer direnç; % 4-17 sekonder ÇİD oranlarından bahsedilmektedir (15-16,18-20).

Dört ilacın hepsine birden direnç, dünyada yeni ve eski olgularda %0-4.6 (medyan: % 0.2) ve % 0-17 (medyan: %4.4); ülkemizde yapılmış bir meta –analizde dört ilaca birden direnç % 1 ve % 6 olarak verilmektedir (14-17).

Türkiye DSÖ sınıflamasında Avrupa ülkeleri arasında değerlendirilmektedir (4). DSÖ çalışmasındaki Avrupa ülkeleri grubunda herhangi bir ilaca direncin medyan değeri yeni olgularda % 9.6, eski olgularda % 36.7; ÇİD-TB % 1.7 ve % 18.8; dört ilaca direnç ise % 0.2 ve % 6.1 olarak saptanmıştır. Çalışma sonuçlarımız bu değerlerin genellikle hafif üzerinde çıkmaktadır. Sonuçlarımız bu haliyle DSÖ kontrol kategorilerinde, kötü TB kontrolü uygulanan ülkelere edinilen sonuçlara daha yakın görülmektedir (16).

Genel olarak değerlendirildiğinde, yeni olgularda toplam H, tekli R ve S dirençleri dışında diğer ilaçlara karşı ve eski olgularda tüm bakılan ilaç direnci parametrelerinde küresel surveyans çalışmasının medyan değerinin üzerinde direnç oranları saptanmıştır. Türkiye’deki çalışmalarla karşılaştırıldığında ise yeni olgularda bildirilen H ve S direnç oranlarımız bildirilen oranların hafifçe altında kalmakta, toplam R direncimiz daha yüksek saptanması dışında diğer tüm parametrelerde uyumlu seyretmektedir (16).

2001 yılı için hastanemizden yeni olgu olarak ihbar edilen olgu sayısı 1260 ve ülkemizin yeni olgu olarak DSÖ bildirdiği sayılara (2001 yılı bildirilen olgu sayısı: 4444, tahmin edilen yeni olgu sayısı: 10375) göre hastanemizde 2001 yılı içinde ülkede tüm yeni olguları % 28.5’ine tanı konmuştur (21). Bu nedenle direnç oranlarımızın bölgemizin direnç durumunu yansıtabileceği düşünülmüştür.

Elde ettiğimiz sonuçlar ve ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalar direnç gelişiminin azınsanamıyacak düzeyde olduğunu düşündürmektedir. Direnç gelişiminin önüne geçmenin en etkili yolu hastaların hızlı şekilde tanısı ve uygun tedavisidir. Dirençli kökenlerle enfekte hastaların da zamanında doğru olarak tanımlanıp, dirençli kökenlerin topluma yayılımının uygun izolasyon ve iyi tedavi protokolleri ile önlenmesi gereklidir. Bu amaçla ülke genelinde hasta saptanması kadar direnç oranlarının dikkatle izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmaları sürdürülen TB kontrol programlarının da ülkemizdeki bu kronik hastalıkla savaşmada daha iyi sonuçlar vereceğini düşünülmektedir. Ülkemizde İzmir’in de içinde olduğu birkaç bölgede uygulanan DOTS (directly observed therapy short course) ve DOTS-Plus tedavi stratejisiyle tedavi uyumunun ve tedavi başarısının artırılmasıyla direnç gelişiminin azaltılmasında yararlı olacağını ümit ediyoruz.

Tablo 2. Hasta gruplarında saptanan ilaç direnci oranları

	Tüm olgular N=297 (%)	Grup I Yeni olgular N=231 (%)	Grup II Relaps, ted.başarısızlığı N=53 (%)	Grup IV Kronik olgular N=13 (%)
İLAÇLARA DUYARLI	234 (79)	212 (91.1)	22 (41.5)	0
TOPLAM DİRENÇ				
H	38 (12)	10 (4.3)	16 (30.1)	12 (92.3)
R	44 (14)	9 (4.2)	22 (41.5)	13 (100)
E	19 (6)	6 (2.6)	6 (11.3)	7 (53.8)
S	29 (9.7)	8 (3.4)	13 (24.5)	8 (61.5)
TEKLİ DİRENÇ				
H	7 (2.3)	3 (1.3)	4 (7.5)	0
R	4 (1.4)	1 (0.4)	3 (5.7)	0
E	4 (1.4)	2 (0.8)	2 (3.8)	0
S	5 (1.6)	2 (0.8)	3 (5.6)	0
ÇOK İLACA DİRENÇ				
H + R	11 (3.7)	2 (0.8)	6 (11.3)	3 (23)
H + R + E	3 (1)	1 (0.8)	0	2 (15.3)
H + R + S	3 (1)	1 (0.8)	0	2 (15.3)
H + R + E + S	6 (2)	1 (0.8)	0	5 (38.4)
TOTAL	23 (7.7)	5 (2.16)	6 (11.3)	12 (92.3)
DİĞER DİRENÇ TİPLERİ				
H + E	1 (0.3)	0	1 (1.9)	0
H + S	5 (%1.7)	2	3 (5.6)	0
H + E + S	2 (0.7)	0	2 (3.8)	0
R + E	1 (0.3)	1	0	0
R + S	9 (3.2)	2	6 (11.3)	1 (7.7)
R + E + S	1 (0.3)	1	0	0
E + S	1 (0.3)	0	1 (1.9)	0

Kaynaklar

1. Haas DW, Des Prez RM. Mycobacterium tuberculosis. In G. L. Mandell, J. E. Bennett and R. Dolin (eds.), Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. 1995. Churchill Livingstone, New York. pp. 2213-43.
2. WHO tuberculosis fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en>.
3. F.Gümüšoğlu, Ş.Özkara, S.Özkan, F. Baykal, Ü.Güllü. Türkiye'de Verem savaşı 2007 Raporu . T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Ankara 2007.
4. Global Tb Report. WHO Report 2007/WHO/HTM/TB/2007
5. Kocabaş A. Akciğer tüberkülozu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds) İnfeksiyon Hastalıkları. 1996, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. pp.396-443.
6. Treatment of Tuberculosis:guidelines for national programmes Third edition WHO/CDS/TB/2003; 313.
7. Kent PT, Kubica GP. (1985) Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory. Centers for Disease Control, Atlanta, GA.
8. Gümüşlü F, Ceyhan İ, Kocagöz T, Sönmez N. Tüberküloz Laboratuvar Rehberi. T.C Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Yayını. Ankara, 1998: 45-60.
9. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance (1999-2002). Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No. 3. (WHO/CDS/TB/2000.278). Geneva: World Health Organization, 2004.
10. Loddenkemper R, Sagebiel A, Brendel A. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J 2002; 20 Suppl, 36: 66-77.
11. Basic and Clinical Biostatistics. Beth Dawson-Saunders, Robert G. Trapp. Second ed. 1994. Appleton and Lange. New Jersey.143-161.
12. Drobniowski F. Antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. EUCAST Discussion Document E. DIS 8.1 December 2001.
13. Anđ Ö, Uzun M. Türkiye'de tüberkülozun son durumu. KLİMİK Derg 1998; 11: 3-5.
14. Yolsal N, Malat G, Dişçi R, Örkün M, Kılıçaslan Z. Türkiye'de Tüberküloz ilaçlarına direnç sorununun 1984-1989 ve 1990-1995 yılları için karşılaştırılması: Meta- analiz. KLİMİK Derg 1998; 11: 6-9.
15. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance (1999-2002). Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Geneva: World Health Organization, 1997
16. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance (1999-2002). Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No. 2- Prevalance and Trends. Geneva: World Health Organization, 2000.
17. Uçan ES. Türkiye'de antitüberküloz ilaçlara direnç sorunu. Tüberküloz ve Toraks 1994; 42: 219-25.
18. Talay F, Altın S, Çetinkaya E, Kümbetli Ş. İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanserinde 1997-2000 Yıllarında İlaç Direnç Oranları. Van Tıp Dergisi 2003; 10: 1.
19. Çağlar AŞ, Çiçek AM, Özkan S, Çağlar A. Ankara'da Akciğer Tüberkülozlu Hastalarda İlaç Direnci. 23. Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi. 3-5 Nisan 2003 Malatya. PS-6.
20. Karabay O, Otkun M, Akata F, Karlıkaya C, Tuğrul M, Dündar V. Antituberculous drug resistance problem of Trakya region. 8. Ulusal Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya. Program and Abstract Kitabı 1997: 385-12.